

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, n.º 4 • julio - septiembre 2020



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Uso de remdesivir (Veklury®) en la COVID-19: incertidumbres sobre su perfil de seguridad
- Notificaciones de reacciones adversas con medicamentos en el tratamiento de la COVID-19 en Cataluña

## Uso de remdesivir (Veklury®) en la COVID-19: incertidumbres sobre su perfil de seguridad ■

El remdesivir, un antivírico que se desarrolló inicialmente para el tratamiento contra el virus de la enfermedad del Ébola, ha sido autorizado provisionalmente para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años y 40 kg de peso) con neumonía y que requieran oxígeno suplementario. Es un análogo de los nucleótidos que inhibe el ácido ribonucleico (ARN) polimerasa e interfiere en la replicación del ARN vírico. Se presenta en forma de profármaco que se metaboliza a la forma activa (remdesivir trifosfato) una vez entra en las células. Estudios *in vitro* han mostrado que tiene actividad antivírica contra el SARS-CoV-2. Durante la crisis sanitaria de la COVID-19, el remdesivir se ha utilizado sobre todo en el contexto de ensayos clínicos hasta que el 3 de julio pasado la Comisión Europea autorizó su uso condicional. Es el primer tratamiento contra la COVID-19 autorizado en Europa.<sup>1-4</sup>

Los datos preliminares de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes hospitalizados con COVID-19, mostraron que el tiempo de recuperación de los pacientes con enfermedad grave era más corto en los tratados con remdesivir (11 días) que en los del grupo placebo (15

días). No se observaron diferencias significativas en la tasa de recuperación en los pacientes que recibían ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) al inicio del tratamiento, ni en los pacientes con enfermedad leve o moderada.<sup>5</sup> La mortalidad a los 14 días era del 7% en el grupo de remdesivir y del 12% en el grupo placebo, sin diferencias significativas.

Con respecto a la duración, los resultados de un estudio abierto, aleatorizado, en el cual se comparaba un tratamiento durante 5 días o bien 10 días, mostraron que, en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que no recibían ventilación mecánica o ECMO, las dos duraciones tenían una eficacia similar.<sup>6</sup> En pacientes con enfermedad moderada, la mejora clínica a los 11 días era superior en los pacientes tratados durante 5 días, pero no en los tratados durante 10 días, comparado con el tratamiento estándar.<sup>7</sup>

En nuestro entorno se recomienda utilizar remdesivir únicamente en las situaciones en que ha mostrado un mayor efecto beneficioso: en pacientes hospitalizados, con neumonía, que requieran oxígeno suplementario de bajo flujo, pero no en aquellos que requieran oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica o ECMO. La duración máxima de tratamiento recomendada es de 5 días.<sup>8</sup> En pacientes con otras situaciones clínicas habrá que tener más evidencia científica y se recomienda que se utilice en el contexto de los ensayos clínicos.<sup>2</sup> No se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 leve o moderada. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha en pacientes con COVID-19 moderada.<sup>2</sup>

Con respecto al perfil de seguridad del remdesivir, hasta ahora, el aumento de enzimas hepáticas, la ce-

falea, las náuseas y la erupción cutánea han sido las reacciones adversas más frecuentes. Más raramente, se han descrito reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir.<sup>4</sup>

La **autorización** de comercialización europea del remdesivir es **condicional**. Se ha concedido aunque los datos son insuficientes, pero se asume la hipótesis que los riesgos de este medicamento son aceptables teniendo en cuenta su eficacia y la falta de otras estrategias terapéuticas. Vista la incertidumbre elevada que implica su uso, hay que hacer un seguimiento exhaustivo de este y que el laboratorio fabricante aporte información adicional mediante un plan de gestión de riesgos (PGR) elaborado conjuntamente con la Agencia Europea del Medicamento (EMA).<sup>9</sup>

El PGR incluye, como riesgos relevantes identificados, las **reacciones de hipersensibilidad**. Desde su comercialización en los Estados Unidos de América (EE.UU.) la primavera del 2020, se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la infusión de este fármaco. Los síntomas incluyen hipotensión arterial o hipertensión, taquicardia o bradicardia, fiebre, sudoración excesiva, dificultad respiratoria e hipoxia, edema, trastornos de la piel, náuseas y vómitos.<sup>1</sup> En la ficha técnica del remdesivir se recomienda detener la infusión inmediatamente si aparecen signos “clínicamente significativos” que sugieran una reacción de hipersensibilidad.<sup>4,9</sup>

El PGR también hace mención de **riesgos relevantes potenciales**, como la **toxicidad hepática** y la **nefrototoxicidad** en pacientes que reciben remdesivir.<sup>1,4,9</sup>

En los ensayos clínicos se han producido **reacciones adversas hepáticas** graves en pacientes que han recibido remdesivir, pero siempre en el contexto de un empeoramiento de la enfermedad por COVID-19 y el uso de otros medicamentos hepatotóxicos. En un estudio en adultos aparentemente sanos, el 75% de las personas que recibieron 150 mg de remdesivir durante 14 días (una dosis superior a la permitida) tuvieron un aumento transitorio de las enzimas hepáticas.<sup>1</sup> Los estudios *in vitro* sugieren que la hepatotoxicidad del remdesivir está causada por un aumento de la permeabilidad de la membrana y del metabolismo intracelular del fármaco.<sup>10</sup>

Hay que determinar la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con remdesivir y hacer su seguimiento, cuando sea clínicamente adecuado, mientras dure el tratamiento. El tratamiento con remdesivir no se tiene que iniciar en pacientes con alanina-aminotransferasa (ALT)  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad al inicio. Se tiene que interrumpir el remdesivir en pacientes con una ALT  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad o con elevación del ALT, junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (IIN). Se puede reanudar cuando el ALT sea  $< 5$  veces el lími-

te superior de la normalidad.<sup>1,3,4,9</sup> No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.<sup>11</sup>

Con respecto a la **toxicidad renal** del remdesivir, se ha demostrado su existencia en estudios en animales. El mecanismo de toxicidad renal no es del todo conocido. Durante los ensayos clínicos, se produjeron efectos adversos renales graves en pacientes que recibían remdesivir en el contexto de un empeoramiento de la enfermedad por COVID-19 y el uso de otros fármacos nefrotóxicos.<sup>1,4,9</sup>

Las formas autorizadas de remdesivir (Veklury®) contienen, como excipiente, **betadex sulfobutiléter sódico**, el cual se elimina principalmente por vía renal y se acumula en pacientes que tienen la función renal disminuida. Se desconocen las consecuencias de la acumulación de esta sustancia, pero hay que pensar que pueden afectar a la función renal. Se recomienda determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) antes de iniciar tratamiento con remdesivir, durante su administración y también cuando sea clínicamente adecuado. No se tiene que dar remdesivir en pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min.<sup>1,3,4,9</sup>

En el **embarazo** no se ha evaluado el uso de remdesivir y hay pocos datos disponibles en animales para predecir posibles efectos sobre el feto. No se tiene que utilizar remdesivir durante el embarazo si no es que el estado clínico de la paciente lo requiere. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.<sup>4,9</sup>

En mujeres en periodo de **lactancia** se desconoce si el remdesivir se excreta en la leche materna, si tiene efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. En estudios en animales se ha detectado el metabolito análogo del nucleósido GS-441524 en la sangre de crías de ratas lactantes de madres que recibieron remdesivir. Eso hace suponer la excreción en la leche de remdesivir y/o de los metabolitos. Visto el riesgo potencial de transmisión de la SARS-CoV-2 a los lactantes y la falta de conocimiento sobre el efecto del remdesivir en los lactantes, hay que hacer una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo antes de administrarlo en las madres que amamantan.<sup>4,9</sup>

## ■ Otras incógnitas sobre la seguridad del remdesivir

### Efectos sobre el intervalo QT del electrocardiograma.

En la dosis autorizada, parece que el remdesivir no alarga el intervalo QT –cosa que podría ser causa de trastornos graves del ritmo cardíaco–, pero no se han llevado a cabo estudios que evalúen el efecto de dosis más altas sobre el intervalo QT en humanos.<sup>1,4</sup>

**Interacciones con otros fármacos.** No se han realizado estudios sobre las interacciones del remdesivir con otros fármacos. Se desconocen las interacciones potenciales y por eso hace falta una observación estre-

cha de los pacientes mientras dure el tratamiento. *In vitro*, el remdesivir es un sustrato para varias enzimas (esterasas en plasma y tejido), isoenzimas del citocromo P450 (CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4), polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y transportadores de la glicoproteína transmembrana P (gp-P).<sup>12</sup> Según las enzimas, el remdesivir se puede comportar como un inhibidor o un inductor enzimático y eso hace pensar en un gran número de interacciones farmacocinéticas con otros fármacos.<sup>1</sup> No se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de **cloroquina** o sulfato de **hidroxicloroquina**, visto el antagonismo observado *in vitro* sobre la actividad antiviral del remdesivir.<sup>3,4</sup> Por otra parte, aunque la **dexametasona** es un sustrato del CYP3A4 y el remdesivir inhibe el CYP3A4, este se elimina rápidamente después de su administración intravenosa y es poco probable que tenga ningún efecto relevante sobre la dexametasona.<sup>3</sup> Teniendo en cuenta el metabolismo de este fármaco, hay que tener presente el riesgo potencial de interacciones. Por este motivo, se recomienda consultarlas en esta página web: <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>.

## ■ Casos notificados en Cataluña

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña (CFV-CAT) se han recibido 7 notificaciones de sospecha de reacciones adversas con remdesivir, la mayoría (6) remitidas por la industria farmacéutica en contexto de uso compasivo. Las reacciones adversas descritas han sido el aumento de transaminasas (3 casos), hipotensión (2), diarrea (1) e hipertensión (1).

## ■ Conclusión

El remdesivir ha sido autorizado provisionalmente en el tratamiento de la COVID-19. Con los datos actuales y fuera del marco de la investigación clínica, el tratamiento con remdesivir sólo está justificado en pacientes hospitalizados por neumonía que requieran oxígeno suplementario de bajo flujo.

Las reacciones adversas descritas más frecuentemente con remdesivir son la elevación de enzimas hepáticas, la cefalea, las náuseas y la erupción cutánea. Más raramente, se han descrito reacciones de hipersensibilidad

y reacciones relacionadas con la perfusión. Con los fármacos nuevos y, sobre todo, con aquellos que tienen una autorización provisional como el remdesivir, hay muchas incertidumbres, tanto con respecto a sus efectos adversos como a su efectividad.

La **notificación** de cualquier sospecha de reacción adversa al CFVCAT ayudará a conocer mejor el perfil de seguridad de este fármaco.

## Bibliografía

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 línea en: <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 línea en: <https://www.aemps.gob.es/inform/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 línea en: [www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/remdesivir-for-covid-19](http://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 línea en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/FT\\_1201459001.html](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 Asistencial. Servei Català de la Salut; 2020. Disponible en línea en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4878/tractament\\_farmacologic\\_infeccio\\_sars\\_cov\\_2\\_2020.pdf?sequence=4](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 línea en: <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.

# Notificaciones de reacciones adversas con medicamentos en el tratamiento de la COVID-19 en Cataluña ■

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, la falta de pruebas de eficacia y, especialmente, de seguridad de los medicamentos utilizados para tratar la COVID-19, sin esta indicación autorizada, ha hecho que el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) siga cuidadosamente las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) utilizados para tratar la COVID-19. El objetivo principal es identificar, de manera ágil y rápida, reacciones adversas no conocidas o cambios en la forma de presentación de reacciones adversas ya conocidas.

Los medicamentos de los cuales se hace el seguimiento hasta ahora son remdesivir, lopinavir/ritonavir (LPNV/r), hidroxiclороquina, cloroquina, tocilizumab, sarilumab, ruxolitinib, siltuximab, interferón beta-1B, interferón alfa-2B, baricitinib y anakinra.<sup>1</sup>

La información de los casos de sospechas de RAM recibida en España se publica de forma periódica, mediante informes, en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios,<sup>2</sup> organismo que recoge todos los casos que los profesionales sanitarios o los ciudadanos notifican, ya sea directamente a los centros de farmacovigilancia o a través de la industria farmacéutica. No se incluyen los casos identificados en los ensayos clínicos. Estos informes también contienen algunas recomendaciones a tener presentes en el tratamiento de estos pacientes.

En el último informe, publicado con las sospechas de RAM recibidas hasta el 26 de julio de 2020, se habían notificado y recogido, en la base de datos FEDRA del SEFV-H, 327 casos de sospechas de reacciones adversas en pacientes con COVID-19 tratados con alguno de los fármacos del cual se estaba haciendo el seguimiento. El 25,7% de estos casos (84) los ha recibido y evaluado el CFV-CAT, que es el segundo centro que más casos aporta, después del de Madrid.

De los **84 casos notificados en Cataluña**, 76 (90,5%) los recibió directamente el CFV-CAT; 7 casos fueron remitidos por titulares de autorización de comercialización de alguno de los medicamentos del cual se hacía el seguimiento, y un caso procedía de la revisión de publicaciones científicas. La mayoría de las notificaciones recibidas, 59 (70,2%), son notificaciones espontáneas, y 25 (29,8%) provienen de estudios observacionales postautorización. Hay que dar las gracias a todas las personas que han colaborado.

Se han identificado 75 casos en el ámbito hospitalario, 40 de los cuales han sido notificados por farmacéuticos y 35, por médicos. La notificación extrahospitalaria la realizó una ciudadana.

En 66 casos la hidroxiclороquina ha sido considerada medicamento sospechoso; en 61 casos lo ha sido el lopinavir/ritonavir; en 7 casos, el interferón beta-1B;

en 5 casos, el tocilizumab; en 5 casos, el remdesivir y; en 2 casos, la cloroquina. No se han recibido notificaciones relacionadas con el resto de medicamentos de los cuales se está haciendo el seguimiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas han sido los trastornos gastrointestinales (29), sobre todo la diarrea (19); los cardíacos (25), con 15 casos de síndrome de QT largo; y los hepáticos (18). La mayoría de los casos notificados fueron graves (76).

Dado que se han acumulado evidencias en contra del uso de hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir, que el uso de remdesivir ha sido autorizado y que las estrategias terapéuticas para tratar la COVID-19 van cambiando, es esperable observar diferencias en el perfil de los medicamentos y las reacciones adversas notificadas. Por este motivo, el seguimiento de los casos notificados que se realiza en el SEFV-H y los informes resultantes se adaptarán a la realidad actual.

Remarcamos la importancia de notificar las sospechas de RAM en pacientes con COVID-19. Animamos a todo el mundo a hacerlo con el fin de disponer de información que permita detectar, cuanto antes, posibles problemas de seguridad con las estrategias terapéuticas utilizadas.

Asimismo, la llegada de las notificaciones de los casos de RAM detectadas en los estudios postautorización tiene que permitir aumentar el conocimiento sobre la seguridad de las estrategias terapéuticas utilizadas en la COVID-19.

## Bibliografía

1. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 (actualizado el 9 de julio de 2020). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en línea en: <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 (actualizado el 3 de agosto de 2020). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en línea en: <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

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

Agradecimientos Lina María Leguizamó

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 · Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>