

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Veklury 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de remdesivir. Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém solução de remdesivir a 5 mg/ml.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 3 g de sulfobutil éter betaciclodextrina sódica

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado)  
Pó branco a esbranquiçado a amarelo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Veklury é indicado para o tratamento da doença provocada pelo coronavírus de 2019 (COVID-19) em:

- doentes adultos e pediátricos (com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando, pelo menos, 3 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigénio (oxigénio de baixo ou alto fluxo ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento)
- doentes adultos e pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg) que não requerem administração suplementar de oxigénio e que estão em risco aumentado de progredir para COVID-19 grave

(ver secção 5.1)

### 4.2 Posologia e modo de administração

Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento com remdesivir (ver secção 4.4).

Os doentes que recebem remdesivir em contexto de ambulatório devem ser monitorizados de acordo com a prática médica local. Utilizar sob condições nas quais o tratamento de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, seja possível.

## Posologia

**Tabela 1: Dose recomendada em doentes adultos e pediátricos**

	Administrado por perfusão intravenosa		
	Adultos	Doentes pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg)	Doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade (pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg)
<b>Dia 1 (dose de carga única)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Dia 2 e posteriormente (uma vez por dia)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabela 2: Duração do tratamento**

	Adultos	Doentes pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg)	Doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade (pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg)
Doentes com <b>pneumonia e que requerem administração suplementar de oxigénio</b>	Diariamente durante, <b>pelo menos, 5 dias, e não mais de 10 dias.</b>	Diariamente durante, <b>pelo menos, 5 dias, e não mais de 10 dias.</b>	Diariamente durante um <b>total de 10 dias.</b>
Doentes que <b>não requerem administração suplementar de oxigénio e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID-19 grave</b>	Diariamente durante <b>3 dias</b> , começando assim que for possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas.	Diariamente durante <b>3 dias</b> , começando assim que for possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas.	Não aplicável.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de remdesivir em doentes com mais de 65 anos (ver secções 5.1 e 5.2).

### *Compromisso renal*

A farmacocinética de remdesivir não foi avaliada em doentes com compromisso renal. Doentes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $\geq 30$  ml/min receberam remdesivir para o tratamento da COVID-19 sem qualquer ajuste posológico. Remdesivir não deve ser usado em doentes com TFGe  $< 30$  ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso hepático*

A farmacocinética de remdesivir não foi avaliada em doentes com compromisso hepático. Desconhece-se se o ajuste posológico é apropriado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de remdesivir em crianças com menos de 4 semanas de idade e pesando menos de 3 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### *População imunocomprometida*

A segurança e eficácia de remdesivir em doentes imunocomprometidos não foram ainda estabelecidas. Estão disponíveis apenas dados limitados (ver secção 4.4).

### Modo de administração

Via intravenosa.

Remdesivir destina-se a administração por perfusão intravenosa após a reconstituição e diluição adicional.

Não pode ser administrado na forma de injeção intramuscular (IM).

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

**Tabela 3: Taxa de perfusão recomendada - para remdesivir pó para concentrado para solução para perfusão reconstituído e diluído em doentes adultos e pediátricos pesando, pelo menos, 40 kg**

Volume do saco de perfusão	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão
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

**Tabela 4: Taxa de perfusão recomendada – para remdesivir pó para concentrado para solução para perfusão reconstituído e diluído em doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg**

Volume do saco de perfusão	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão <sup>a</sup>
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a A taxa de perfusão poderá ser ajustada com base no volume total a ser perfundido.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Hipersensibilidade, incluindo reações relacionadas com a perfusão e anafiláticas

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações relacionadas com a perfusão e anafiláticas, durante e após a administração de remdesivir. Os sinais e sintomas podem incluir hipotensão, hipertensão, taquicardia, bradicardia, hipoxia, febre, dispneia, pieira, angioedema, erupção cutânea, náuseas, vômitos, sudorese e calafrios. Pode considerar-se a administração com taxas de perfusão mais lentas, mantendo um tempo total de perfusão até 120 minutos, para potencialmente evitar a ocorrência destes sinais e sintomas. Monitorize a ocorrência de reações de hipersensibilidade nos doentes durante e após a administração de remdesivir conforme clinicamente apropriado. Os doentes que recebem remdesivir em contexto de ambulatório devem ser monitorizados após a

administração de acordo com a prática médica local. Caso ocorram sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, descontinue imediatamente a administração de remdesivir e inicie o tratamento apropriado.

### Elevação das transaminases

Foram observadas elevações das transaminases nos ensaios clínicos com remdesivir, incluindo em voluntários saudáveis e doentes com COVID-19. A função hepática deve ser determinada em todos os doentes antes de iniciar o remdesivir, devendo também ser monitorizada durante a administração conforme clinicamente apropriado. Não foram realizados estudos clínicos com remdesivir em doentes com compromisso hepático. Remdesivir apenas deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático se o potencial benefício superar o potencial risco.

- Remdesivir não deve ser iniciado em doentes com alanina aminotransferase (ALT) inicial  $\geq 5$  vezes o limite superior da normalidade (LSN).
  - Remdesivir deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam:
    - ALT  $\geq 5$  vezes o LSN durante o tratamento com remdesivir. Remdesivir poderá ser reiniciado quando a ALT for  $< 5$  vezes o LSN.
- OU
- Elevação da ALT acompanhada por sinais ou sintomas de inflamação hepática ou aumento da bilirrubina conjugada, da fosfatase alcalina ou da relação normalizada internacional (*international normalised ratio*, INR) (ver secções 4.8 e 5.2).

### Compromisso renal

Em estudos em animais com ratos e macacos, foi observada toxicidade renal grave (ver secção 5.3). O mecanismo desta toxicidade renal não é totalmente compreendido. A relevância para os seres humanos não pode ser excluída.

A TFGe deve ser determinada em todos os doentes antes de se iniciar remdesivir e enquanto estiverem a receber remdesivir, conforme clinicamente apropriado. Remdesivir não deve ser usado em doentes com TFGe  $< 30$  ml/min.

### Risco de redução da atividade antiviral quando coadministrado com cloroquina ou hidroxicloroquina

Não é recomendada a coadministração de remdesivir e fosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina com base em dados *in vitro* que demonstram um efeito antagonista da cloroquina na ativação metabólica intracelular e na atividade antiviral de remdesivir (ver secções 4.5 e 5.1).

### Doentes imunocomprometidos:

Não é claro se a duração do tratamento de três dias é suficiente para eliminar o vírus em doentes imunocomprometidos, nos quais ocorre uma produção viral prolongada. Existe um potencial risco de desenvolvimento de resistência. Estão disponíveis apenas dados limitados.

### Excipientes

Veklury contém sulfobutil éter betaciclodextrina sódica, que é depurado por via renal e se acumula em doentes com função renal diminuída, o que poderá potencialmente afetar de forma adversa a função renal. Portanto, Veklury não deve ser usado em doentes com TFGe  $< 30$  ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações farmacodinâmicas

Devido ao antagonismo observado *in vitro*, a utilização concomitante de remdesivir com fosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina não é recomendada.

## Interações farmacocinéticas

### *Efeitos de outros medicamentos no remdesivir*

*In vitro*, remdesivir é um substrato de esterases em plasma e tecido, da enzima metabolizadora de fármacos CYP3A4, sendo também substrato dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos 1B1 (*organic anion transporting polypeptides 1B1*, OATP1B1) e da glicoproteína P (gp-P). O GS-704277 (um metabolito de remdesivir) é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3.

Foi realizado um estudo de interação medicamentosa com remdesivir. A Tabela 5 resume os efeitos farmacocinéticos dos medicamentos estudados no remdesivir e nos metabolitos GS-704277 e GS-441524.

**Tabela 5: Efeitos de outros medicamentos no remdesivir e nos metabolitos GS-704277 e GS-441524**

<b>Medicamento coadministrado Dose (mg)</b>	<b>Interação Alteração da média geométrica (%)</b>	<b>Recomendação relativamente à coadministração</b>
Ciclosporina 400 dose única	remdesivir: $C_{max}$ ↑49% $AUC_{inf}$ ↑89% GS-704277: $C_{max}$ ↑151% $AUC_{inf}$ ↑197% GS-441524: $C_{max}$ ↑17% $AUC_{inf}$ ↔ Não são de esperar interações quando se coadministra remdesivir com inibidores do OATP1B1/1B3 e/ou gp-P.	Não é necessário ajuste posológico de remdesivir quando é coadministrado com inibidores do OATP1B1 e do OATP1B3.
Carbamazepina 300 duas vezes por dia	remdesivir: $C_{max}$ ↓13% $AUC_{inf}$ ↓8% GS-704277: $C_{max}$ ↔ $AUC_{inf}$ ↔ GS-441524: $C_{max}$ ↔ $AUC_{inf}$ ↓17% Não são de esperar interações quando se coadministra remdesivir com indutores fortes de CYP3A4 ou inibidores de CYP3A4.	Não é necessário ajuste posológico de remdesivir quando é coadministrado com indutores fortes de CYP3A4 e/ou da gp-P.

NOTA: estudo de interação realizado em voluntários saudáveis.

### *Efeitos de remdesivir noutros medicamentos*

*In vitro*, remdesivir é um inibidor de CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3. Até os respetivos dados clínicos ficarem disponíveis, a coadministração de substratos sensíveis destas enzimas e/ou transportadores deve ser considerada com precaução. Remdesivir induziu CYP1A2 e potencialmente CYP3A *in vitro*. A coadministração de remdesivir com substratos de CYP1A2 ou CYP3A4 com um índice terapêutico estreito pode levar à perda da sua eficácia.

A dexametasona é um substrato de CYP3A4 e, embora remdesivir iniba CYP3A4, devido à rápida depuração de remdesivir após a administração IV, não é provável que remdesivir tenha um efeito significativo na exposição a dexametasona.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados ou os dados existentes sobre a utilização de remdesivir em mulheres grávidas são limitados (menos de 300 gravidezes expostas). Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva, para exposições do principal metabolito de remdesivir semelhantes às exposições terapêuticas humanas (ver secção 5.3). Remdesivir não deve

ser utilizado durante a gravidez a não ser que o estado clínico da mulher justifique o tratamento com remdesivir.

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

#### Amamentação

Desconhece-se se remdesivir é excretado no leite humano, ou quais os efeitos no lactente, ou os efeitos na produção de leite.

Em estudos com animais, o metabolito análogo de nucleósido GS-441524 foi detetado no sangue de crias de ratos amamentados por mães às quais se administrou remdesivir. Portanto, pode presumir-se a excreção de remdesivir e/ou metabolitos no leite de animais lactantes.

Devido ao potencial de transmissão viral a lactentes negativos para SARS-CoV-2 e às reações adversas do medicamento em lactentes, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com remdesivir, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de remdesivir na fertilidade. Em ratos macho, não se observou qualquer efeito do tratamento com remdesivir no acasalamento ou na fertilidade. Contudo, em ratos fêmea observou-se um compromisso na fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância para os seres humanos.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Prevê-se que os efeitos de remdesivir sobre estas capacidades sejam nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente em voluntários saudáveis é o aumento das transaminases (14%). A reação adversa mais frequente em doentes com COVID-19 é a ocorrência de náuseas (4%).

#### Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas na Tabela 6 estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 6: Lista tabelada de reações adversas**

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Raro	hipersensibilidade
Desconhecido	reação anafilática, choque anafilático
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequente	dor de cabeça
<i>Cardiopatias</i>	
Desconhecido	bradicardia sinusal*
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequente	náuseas
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito frequente	aumento das transaminases

Frequência	Reação adversa
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequente	erupção cutânea
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Muito frequente	tempo de protrombina prolongado
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	
Raro	reação relacionada com a perfusão

\* Notificada no período pós-comercialização, geralmente normalizada no prazo de 4 dias após a última administração de remdesivir sem intervenção adicional

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Aumento das transaminases*

Em estudos com voluntários saudáveis, os aumentos na ALT, na aspartato aminotransferase (AST) ou ambas em indivíduos que receberam remdesivir foram de grau 1 (10%) ou grau 2 (4%). Num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo com doentes com COVID-19 (NIAID ACTT-1), ocorreram alterações laboratoriais de qualquer grau ( $\geq 1,25 \times \text{LSN}$ ), de aumento da AST e aumento da ALT em 33% e 32% dos doentes, respetivamente, que receberam remdesivir comparativamente a 44% e 43% dos doentes, respetivamente, que receberam placebo. Ocorreram alterações laboratoriais de grau  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times \text{LSN}$ ), de aumento da AST e aumento da ALT em 6% e 3% dos doentes, respetivamente, que receberam remdesivir comparativamente a 8% e 6% dos doentes, respetivamente, que receberam placebo. Num ensaio clínico aleatorizado, em regime aberto e multicêntrico (estudo GS-US-540-5773) em doentes hospitalizados com COVID-19 grave que receberam remdesivir durante 5 dias (n=200) ou 10 dias (n=197), ocorreram alterações laboratoriais, de qualquer grau, de aumento da AST e aumento da ALT em 40% e 42% dos doentes, respetivamente, que receberam remdesivir. Ocorreram alterações laboratoriais, de grau  $\geq 3$ , de aumento da AST e aumento da ALT, ambas em 7% dos doentes que receberam remdesivir. Num ensaio clínico aleatorizado, em regime aberto e multicêntrico (estudo GS-US-540-5774) em doentes hospitalizados com COVID-19 moderada que receberam remdesivir durante 5 dias (n=191) ou 10 dias (n=193) em comparação com o tratamento padrão (n=200), ocorreram alterações laboratoriais, de qualquer grau, de aumento da AST e aumento da ALT em 32% e 33% dos doentes, respetivamente, que receberam remdesivir e em 33% e 39% dos doentes, respetivamente, que receberam o tratamento padrão. Ocorreram alterações laboratoriais, de grau  $\geq 3$ , de aumento da AST e aumento da ALT em 2% e 3% dos doentes, respetivamente, que receberam remdesivir e em 6% e 8%, respetivamente, dos doentes que receberam o tratamento padrão.

#### *Tempo de protrombina prolongado*

Num estudo clínico (NIAID ACTT-1) em doentes com COVID-19, a incidência de tempo de protrombina prolongado ou INR (predominantemente de Graus 1-2) foi mais elevada em indivíduos que receberam remdesivir comparativamente ao placebo, não sendo observada qualquer diferença na incidência de acontecimentos hemorrágicos entre os dois grupos. O tempo de protrombina deve ser monitorizado durante o tratamento com remdesivir, conforme clinicamente apropriado. No estudo GS-US-540-9012, a incidência de tempo de protrombina aumentado ou INR foi similar em doentes tratados com remdesivir comparativamente ao placebo.

#### *População pediátrica*

A avaliação da segurança de remdesivir em crianças com 4 semanas de idade ou mais e pesando, pelo menos, 3 kg com COVID-19 é baseada em dados de um ensaio clínico de fase 2/3 em regime aberto (estudo GS-US-540-5823) que incluiu 53 doentes que foram tratados com remdesivir (ver secção 5.1). As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em ensaios clínicos de remdesivir em adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.



## 4.9 Sobredosagem

O tratamento da sobredosagem com remdesivir deve consistir em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Não existe qualquer antídoto específico para a sobredosagem com remdesivir.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, antivirais de ação direta, código ATC: J05AB16

#### Mecanismo de ação

Remdesivir é um pró-fármaco do nucleotídeo de adenosina que é metabolizado nas células hospedeiras para formar o metabolito nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo. Remdesivir trifosfato atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP para a incorporação em cadeias de ARN nascentes por parte da ARN polimerase dependente de ARN do SARS-CoV-2, o que resulta no atraso da terminação da cadeia durante a replicação do ARN viral. Como mecanismo adicional, o trifosfato de remdesivir também pode inibir a síntese do ARN viral após a sua incorporação no molde de ARN viral, como resultado da continuação da leitura pela polimerase viral que pode ocorrer na presença de concentrações de nucleotídeos mais elevadas. Quando o nucleotídeo de remdesivir está presente no molde de ARN viral, a eficiência de incorporação do nucleotídeo natural complementar fica comprometida, inibindo assim a síntese de ARN viral.

#### Atividade antiviral

Remdesivir exibiu atividade *in vitro* contra um isolado clínico de SARS-CoV-2 em células epiteliais primárias das vias respiratórias humanas com uma concentração eficaz a 50% (EC<sub>50</sub>) de 9,9 nM após 48 horas de tratamento. Remdesivir inibiu a replicação de SARS-CoV-2 nas linhas celulares epiteliais de pulmão humano contínuas Calu-3 e A549-hACE2 com valores de EC<sub>50</sub> de 280 nM após 72 horas de tratamento e de 115 nM após 48 horas de tratamento, respetivamente. Os valores de EC<sub>50</sub> de remdesivir contra o SARS-CoV-2 em células Vero foi de 137 nM às 24 horas e de 750 nM às 48 horas pós-tratamento.

A atividade antiviral de remdesivir foi antagonizada por fosfato de cloroquina de forma dependente da dose quando os dois medicamentos foram co-incubados em concentrações clinicamente relevantes em células HEP-2 infetadas com o vírus sincicial respiratório (*respiratory syncytial virus*, RSV). Foram observados valores de EC<sub>50</sub> de remdesivir mais elevados com o aumento das concentrações de fosfato de cloroquina. O aumento das concentrações de fosfato de cloroquina diminuiu a formação de trifosfato de remdesivir em células epiteliais brônquicas humanas normais, A549-hACE2 e HEP-2.

Com base em testes *in vitro*, o remdesivir manteve atividade antiviral similar (alteração < 2,5 vezes) contra isolados clínicos de variantes de SARS-CoV-2 que contêm a substituição P323L na polimerase viral, incluindo variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Épsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) e Zeta (P.2) em comparação com isolados de SARS-CoV-2 da linhagem anterior (linhagem A). Para os isolados clínicos das variantes Delta (B.1.617.2) e Ómicron (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 e BA.5), o remdesivir também manteve atividade antiviral (alteração < 0,7 vezes) relativamente a isolados de SARS-CoV-2 da linhagem A. A atividade antiviral do remdesivir contra as variantes de SARS-CoV-2 é apresentada na Tabela 7.

**Tabela 7: Atividade antiviral de remdesivir contra isolados clínicos de variantes de SARS-CoV-2**

Linhagem de SARS-CoV-2	Primeira identificação (país)	Nomenclatura da OMS	Principais substituições	EC <sub>50</sub> (nM) de remdesivir	Alteração na suscetibilidade (vezes)	Alteração na suscetibilidade
A	EUA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Reino Unido	Alfa	P323L	192	1,58	Sem alteração <sup>a</sup>
B.1.351	África do Sul	Beta	P323L	141	1,19	Sem alteração <sup>a</sup>
P.1	Brasil	Gama	P323L	97	0,82	Sem alteração <sup>a</sup>
B.1.617.2	Índia	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Sem alteração <sup>a</sup>
B.1.429	EUA	Épsilon	P323L	210	1,94	Sem alteração <sup>a</sup>
P.2	Brasil	Zeta	P323L	151	1,17	Sem alteração <sup>a</sup>
B.1.526	EUA	Iota	P323L	258	2,33	Sem alteração <sup>a</sup>
B.1.617.1	Índia	Kappa	P323L	77	0,63	Sem alteração <sup>a</sup>
C.37	Peru	Lambda	P323L	175	1,37	Sem alteração <sup>a</sup>
B.1.1.529	África do Sul	Ômicron				
BA.1			P323L	44	0,45	Sem alteração <sup>a</sup>
BA.2			P323L	25	0,23	Sem alteração <sup>a</sup>
BA.2.12.1			P323L	33	0,20	Sem alteração <sup>a</sup>
BA.4			P323L	25	0,15	Sem alteração <sup>a</sup>
BA.5	P323L	106	0,66	Sem alteração <sup>a</sup>		

a Alteração: < 2,5 vezes não é significativa. Todas as variantes demonstraram ausência de redução da suscetibilidade.

## Resistência

### *Em cultura celular*

Foram selecionados isolados de SARS-CoV-2 com suscetibilidade reduzida a remdesivir em cultura celular. Numa seleção com GS-441524, o nucleósido precursor de remdesivir, surgiram *pools* de vírus a expressar combinações de substituições de aminoácidos em V166A, N198S, S759A, V792I, C799F e C799R na ARN polimerase dependente de ARN viral, conferindo alterações da EC<sub>50</sub> de 2,7 a 10,4 vezes. Quando introduzidas individualmente num vírus recombinante selvagem através de mutagênese direcionada no local, foi observada uma suscetibilidade 1,7 a 3,5 vezes menor a remdesivir. Numa segunda seleção com remdesivir, utilizando um isolado de SARS-CoV-2 que contém a substituição P323L na polimerase viral, surgiu uma única substituição de aminoácido em V166L. Os vírus recombinantes com substituições em P323L apenas ou P323L+V166L em combinação exibiram alterações de 1,3 e 1,5 vezes na suscetibilidade a remdesivir, respetivamente.

A determinação do perfil de resistência a remdesivir em culturas celulares utilizando o vírus responsável pela hepatite murina CoV de roedores identificou duas substituições (F476L e V553L) na ARN polimerase dependente de ARN viral em resíduos conservados em todos os CoV que conferiram uma suscetibilidade 5,6 vezes menor a remdesivir. A introdução das correspondentes substituições (F480L e V557L) no SARS-CoV resultou numa suscetibilidade 6 vezes menor a remdesivir em culturas celulares e atenuou a patogénese do SARS-CoV num modelo de ratinho. Quando introduzidas individualmente num vírus recombinante de SARS-CoV-2, as substituições correspondentes em F480L e V557L conferiram, cada uma delas, uma suscetibilidade 2 vezes menor a remdesivir.

### *Em ensaios clínicos*

No estudo NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), em 61 doentes com dados disponíveis de sequenciação no início do estudo e após o início do estudo, a taxa de substituições emergentes na ARN polimerase dependente de ARN viral foi similar em doentes tratados com Veklury em comparação com placebo. Em 2 doentes tratados com Veklury, foram observadas substituições na ARN polimerase dependente de ARN anteriormente identificadas em ensaios de seleção de resistência (V792I ou C799F) e associadas a uma baixa alteração na suscetibilidade ao remdesivir ( $\leq 3,4$  vezes). Nenhuma das restantes substituições da ARN polimerase dependente de ARN observadas em doentes tratados com Veklury foi associada a resistência ao remdesivir.

No estudo GS-US-540-9012, em 244 doentes com dados de sequenciação disponíveis no início do estudo e após o início do estudo, a taxa de substituições emergentes na ARN polimerase dependente de ARN viral foi similar em doentes tratados com Veklury em comparação com placebo. Num doente tratado com Veklury, emergiu uma substituição na ARN polimerase dependente de ARN (A376V), a qual foi associada a um decréscimo na suscetibilidade ao remdesivir *in vitro* (12,6 vezes). Nenhuma das restantes substituições da ARN polimerase dependente de ARN ou outras proteínas do complexo replicação-transcrição observadas em doentes tratados com Veklury foi associada a resistência ao remdesivir.

No estudo GS-US-540-5823, em doentes com dados disponíveis de sequenciação no início do estudo e após o início do estudo, foram observadas substituições na ARN polimerase dependente de ARN viral (A656P e G670V) num dos 23 doentes tratados com remdesivir. As substituições observadas não foram associadas a resistência ao remdesivir.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Ensaio clínico em doentes com COVID-19*

##### Estudo NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo avaliou a administração de 200 mg de remdesivir uma vez por dia durante 1 dia seguido de 100 mg de remdesivir uma vez por dia durante um período de até 9 dias (durante um total de até 10 dias de terapêutica administrada por via intravenosa) em doentes adultos hospitalizados com COVID-19 com evidência de envolvimento do trato respiratório inferior. O ensaio incluiu 1.062 doentes hospitalizados: 159 (15%) doentes com doença ligeira/moderada (15% em ambos os grupos de tratamento) e 903 (85%) doentes com doença grave (85% em ambos os grupos de tratamento). A doença ligeira/moderada foi definida como SpO<sub>2</sub> > 94% e taxa respiratória < 24 respirações/minuto sem administração suplementar de oxigénio; a doença grave foi definida como SpO<sub>2</sub> ≤ 94% em ar ambiente, uma taxa respiratória ≥ 24 respirações/min e uma necessidade de oxigénio ou de ventilação artificial. Um total de 285 doentes (26,8%) (n=131 receberam remdesivir) estiveram sob ventilação artificial/oxigenação por membrana extracorporal (ECMO). Os doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1, estratificados por gravidade da doença no momento da inclusão, para receberem remdesivir (n=541) ou placebo (n=521), mais tratamento padrão.

A idade média no início do estudo era de 59 anos e 36% dos doentes tinha 65 anos ou mais. Sessenta e quatro por cento eram do sexo masculino; 53% eram de Caucasianos; 21% eram Negros e 13% eram Asiáticos. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (51%), obesidade (45%) e diabetes *mellitus* tipo 2 (31%); a distribuição de comorbidades foi similar entre os dois grupos de tratamento.

Aproximadamente 38,4% (208/541) dos doentes receberam um ciclo de tratamento de 10 dias com remdesivir.

O critério de avaliação primário foi o tempo de recuperação até 29 dias após a aleatorização, definida como alta hospitalar (com ou sem limitações da atividade e com ou sem necessidade de oxigénio no domicílio) ou hospitalização, mas sem necessidade de administração suplementar de oxigénio e sem necessitar de assistência médica contínua. O tempo de recuperação mediano foi de 10 dias no grupo de remdesivir comparativamente com 15 dias no grupo do placebo (razão de taxa de recuperação: 1,29; [IC de 95%: 1,12–1,49]; p < 0,001).

Não foi observada diferença no tempo de recuperação no estrato de doentes com doença ligeira/moderada no momento da inclusão (n=159). O tempo de recuperação mediano foi de 5 dias no grupo de remdesivir e de 7 dias no grupo de placebo (razão de taxa de recuperação: 1,10; [IC de 95%: 0,8-1,53]); as probabilidades de melhoria na escala ordinal no grupo de remdesivir no dia 15, comparativamente ao grupo de placebo, foram as seguintes: razão de probabilidade: 1,2; [IC de 95%: 0,7-2,2, p = 0,562].

Entre os doentes com doença grave no momento da inclusão (n=903), o tempo de recuperação mediano foi de 12 dias no grupo de remdesivir, comparativamente aos 19 dias no grupo de placebo (razão de taxa de recuperação: 1,34; [IC de 95%: 1,14-1,58];  $p < 0,001$ ); as probabilidades de melhoria na escala ordinal no grupo de remdesivir no dia 15, comparativamente ao grupo de placebo, foram as seguintes: razão de probabilidade: 1,6; [IC de 95%: 1,3-2,0].

Globalmente, as probabilidades de melhoria na escala ordinal foram mais elevadas no grupo de remdesivir no dia 15, comparativamente ao grupo de placebo (razão de probabilidade: 1,6; [IC de 95%: 1,3-1,9],  $p < 0,001$ ).

A mortalidade aos 29 dias na população global foi de 11,6% para o grupo de remdesivir vs. 15,4% para o grupo de placebo (razão de risco, 0,73; [IC de 95%: 0,52 a 1,03];  $p=0,07$ ). A Tabela 8 apresenta uma análise *post hoc* da mortalidade aos 29 dias segundo a escala ordinal.

**Tabela 8: Resultados de mortalidade aos 29 dias segundo a escala ordinal<sup>a</sup> no início do estudo — NIAID ACTT-1**

	Pontuação ordinal no início do estudo			
	5		6	
	Necessidade de oxigénio de baixo fluxo		Necessidade de oxigénio de alto fluxo ou ventilação artificial não invasiva	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
<b>Mortalidade aos 29 dias</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Razão de risco<sup>b</sup> (IC de 95%)</b>	0,30 (0,14, 0,64)		1,02 (0,54, 1,91)	

a Análise não pré-especificada.

b As razões de risco para subgrupos de pontuação ordinal no início do estudo são provenientes de modelos de riscos proporcionais de Cox não estratificados.

#### Estudo GS-US-540-5773 em doentes com COVID-19 grave

Um ensaio clínico multicêntrico, aberto e aleatorizado (Estudo 5773) em doentes com, pelo menos, 12 anos de idade com infeção por SARS-CoV-2 confirmada, saturação de oxigénio  $\leq 94\%$  em ar ambiente e evidência radiológica de pneumonia, comparou 200 doentes que receberam remdesivir durante 5 dias com 197 doentes que receberam remdesivir durante 10 dias. Todos os doentes receberam 200 mg de remdesivir no dia 1 e 100 mg, uma vez por dia, nos dias consecutivos, além do tratamento padrão. O objetivo primário foi o estado clínico no dia 14 avaliado com uma escala ordinal de 7 pontos, a variar desde alta hospitalar a níveis crescentes de oxigénio e suporte ventilatório até à morte.

A probabilidade de melhoria no dia 14 para os doentes aleatorizados para um tratamento de 10 dias com remdesivir, comparativamente com os doentes aleatorizados para um tratamento de 5 dias, foi de 0,67 (razão de probabilidade); [IC de 95%: 0,46-1,98]. Foram observados desequilíbrios estatisticamente significativos no estado clínico basal neste estudo. Depois do ajuste das diferenças entre grupos no início do estudo, a probabilidade de melhoria no dia 14 foi de 0,75 (razão de probabilidade); [IC de 95%: 0,51-1,12]. Além disso, não existiram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recuperação ou taxas de mortalidade nos grupos de 5 dias e de 10 dias, após o ajuste das diferenças entre grupos no início do estudo. A mortalidade aos 28 dias por todas as causas foi de 12% vs. 14% nos grupos de tratamento de 5 e de 10 dias, respetivamente.

#### Estudo GS-US-540-9012 em doentes com COVID-19 confirmada e risco aumentado de progressão da doença.

Um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo e multicêntrico para avaliar o tratamento com remdesivir em contexto de ambulatório em 562 doentes incluindo 8 adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e pesando, pelo menos, 40 kg) com COVID-19 confirmada e, pelo menos, um fator de risco de progressão da doença para hospitalização. Os fatores de risco de progressão da doença foram: idade  $\geq 60$  anos, doença pulmonar crónica, hipertensão,

doença cardiovascular ou cerebrovascular, diabetes *mellitus*, obesidade, estado imunocomprometido, doença renal crônica ligeira ou moderada, doença hepática crônica, neoplasia atual ou doença de células falciformes. Os doentes vacinados foram excluídos do estudo.

Os doentes tratados com remdesivir receberam 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez por dia nos dias subsequentes durante um total de 3 dias de terapêutica administrada por via intravenosa. Os doentes foram aleatorizados de um modo 1:1, estratificados por residência em instalações de cuidados especializados (sim/não), idade (< 60 vs. ≥ 60 anos) e região (EUA vs. fora dos EUA), para receber remdesivir (n=279) ou placebo (n=283), além do tratamento padrão.

No início do estudo, a idade média era de 50 anos (com 30% dos doentes com idade igual ou superior a 60); 52% eram do sexo masculino, 80% eram caucasianos, 8% eram negros, 2% eram asiáticos, 44% eram hispânicos ou latinos; o índice de massa corporal mediano era de 30,7 kg/m<sup>2</sup>. As comorbidades mais frequentes eram diabetes *mellitus* (62%), obesidade (56%) e hipertensão (48%). A duração mediana (Q1, Q3) dos sintomas antes do tratamento era de 5 (3, 6) dias; a carga viral mediana era de 6,3 log<sub>10</sub> cópias/ml no início do estudo. As características demográficas e da doença no início do estudo estavam equilibradas entre os grupos de tratamento de remdesivir e de placebo. A análise exploratória *post hoc* de amostras de biomarcadores opcionais mostrou que 14,8% dos doentes apresentavam serologia positiva no início do estudo e 37,7% apresentavam serologia negativa (47,5% não consentiram a recolha de biomarcadores opcionais).

O objetivo primário foi a proporção de doentes com hospitalização relacionada com a COVID-19 (definida como, pelo menos, 24 horas de cuidados agudos) ou mortalidade aos 28 dias por todas as causas. Ocorreram acontecimentos (hospitalização relacionada com a COVID-19 ou mortalidade aos 28 dias por todas as causas) em 2 (0,7%) doentes tratados com remdesivir, em comparação com 15 (5,3%) doentes aleatorizados simultaneamente para o placebo, demonstrando uma redução de 87% na hospitalização relacionada com a COVID-19 ou mortalidade por todas as causas, em comparação com o placebo (razão de risco, 0,134 [IC de 95%: 0,031 a 0,586]; *p* = 0,0076). A redução de risco absoluto foi de 4,6% (IC de 95%: 1,8% a 7,5%). Não foram observadas mortes ao dia 28. Seis dos 17 acontecimentos de hospitalização ocorreram em participantes com estado serológico conhecido no início do estudo (serologia positiva: n = 0 no grupo de remdesivir e n = 2 no grupo de placebo; serologia negativa: n = 2 no grupo de remdesivir e n = 2 no grupo de placebo). Onze dos 17 acontecimentos de hospitalização ocorreram em participantes com estado serológico desconhecido no início do estudo no grupo de placebo e nenhum no grupo de remdesivir. Não pode ser deduzida qualquer conclusão sobre a eficácia nos subgrupos estratificados por estado serológico devido ao pequeno número de doentes com estado serológico conhecido e às baixas taxas de acontecimentos globais.

## QT

Os atuais dados clínicos e não clínicos não sugerem um risco de prolongamento do intervalo QT, contudo este não foi exaustivamente estudado nos seres humanos.

## População pediátrica

O estudo GS-US-540-5823 é um estudo de braço único e em regime aberto em que foram avaliadas a farmacocinética e a segurança de remdesivir em doentes pediátricos com, pelo menos, 28 dias de idade e pesando, pelo menos, 3 kg com COVID-19 (n = 53). Os objetivos de eficácia eram secundários e foram analisados descritivamente, pelo que devem ser interpretados com precaução. O estudo encontra-se em curso.

Os doentes com peso ≥ 40 kg receberam 200 mg de remdesivir no dia 1 seguido de remdesivir 100 mg uma vez por dia nos dias subsequentes (ou seja, a dose de adulto); os doentes com peso ≥ 3 kg e < 40 kg receberam remdesivir 5 mg/kg no dia 1 seguido de remdesivir 2,5 mg/kg uma vez por dia nos dias subsequentes. A exposição mediana (intervalo) ao remdesivir foi de 5 (1, 10) dias.

No início do estudo, a idade mediana era de 7 anos (intervalo: 0,1 a 17 anos); 57% eram do sexo feminino; o peso mediano era de 24,6 kg (intervalo: 4 kg a 192 kg). No total, 19 doentes (37%) eram obesos (IMC para a idade  $\geq$  percentil 95): 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) e 4 (80%) doentes nas coortes 1, 2, 3, 4 e 8 respetivamente. No total, 12 doentes (23%) estavam sob ventilação artificial invasiva (pontuação de 2 numa escala ordinal de 7), 18 (34%) estavam sob ventilação não invasiva ou oxigénio de alto fluxo (pontuação de 3); 10 (19%) estavam sob oxigénio de baixo fluxo (pontuação de 4); e 13 (25%) estavam sob ar ambiente (pontuação de 5), no início do estudo. A duração mediana (Q1, Q3) global dos sintomas e da hospitalização antes da primeira dose de remdesivir foi de 5 (3, 7) dias e 1 (1, 3) dia, respetivamente.

Na população global do estudo, a variação mediana (Q1; Q3) desde o início do estudo no estado clínico (avaliada numa escala ordinal de 7 pontos, a variar entre morte [pontuação de 1] até alta hospitalar [pontuação de 7]) foi de +2,0 (1,0; 4,0) pontos no dia 10. Entre os doentes que apresentaram uma pontuação ordinal  $\leq$  5 pontos no início do estudo, a proporção dos que apresentaram uma melhoria do estado clínico  $\geq$  2-pontos no dia 10 foi de 75,0% (39/52); o tempo mediano (Q1, Q3) para a recuperação foi de 7 (5, 16) dias. No global, 60% dos doentes receberam alta até ao dia 10. A maioria dos doentes, ou seja, 92% (49/53) receberam, pelo menos, 1 medicamento concomitante sem ser o remdesivir para o tratamento da COVID-19, incluindo agentes imunomoduladores e anti-inflamatórios. Três doentes morreram durante o estudo.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com remdesivir em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secções 4.2 e 5.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de remdesivir foram estudadas em voluntários saudáveis e em doentes com COVID-19.

### Absorção

As propriedades farmacocinéticas de remdesivir e do metabolito circulante predominante GS-441524 foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis. Após a administração intravenosa do regime posológico de remdesivir para adultos, foi observada uma concentração plasmática máxima no final da perfusão, independentemente do nível da dose, que diminuiu rapidamente depois disso com uma semivida aproximada de 1 hora. Foram observadas concentrações plasmáticas máximas de GS-441524 entre 1,5 e 2,0 horas após o início de uma perfusão de 30 minutos.

### Distribuição

O remdesivir liga-se aproximadamente em 93% às proteínas plasmáticas humanas (dados *ex-vivo*) com a fração livre a variar entre 6,4% e 7,4%. A ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 a 10  $\mu$ M, sem evidência de saturação da ligação de remdesivir. Após uma dose única de 150 mg de [ $^{14}$ C]-remdesivir em indivíduos saudáveis, a razão da radioatividade de  $^{14}$ C entre o sangue e o plasma foi de aproximadamente 0,68 aos 15 minutos após o início da perfusão, tendo aumentado ao longo do tempo alcançando uma razão de 1,0 após 5 horas, indicando uma distribuição diferencial de remdesivir e dos respetivos metabolitos para o plasma ou para componentes celulares do sangue.

### Biotransformação

O remdesivir é metabolizado extensivamente gerando o análogo nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo GS-443902 (formado no interior das células). A via de ativação metabólica envolve hidrólise por esterases, que originam a formação do metabolito intermediário GS-704277. No fígado, a carboxilesterase 1 e a catépsina A são as esterases responsáveis por 80% e 10% do metabolismo do remdesivir, respetivamente. A clivagem do fosforamidato seguida de fosforilação forma o trifosfato ativo GS-443902. A desfosforilação de todos os metabolitos fosforilados por resultar na formação do metabolito nucleosídeo GS-441524 que não é refosforilado de modo eficiente.

A decianização do remdesivir e/ou dos seus metabolitos, seguida pela subsequente conversão mediada pela rodanase, gera aniões tiocianato. Constatou-se que os níveis de tiocianato detetados após a administração de 100 mg e 200 mg de remdesivir estavam significativamente abaixo dos níveis endógenos no plasma humano.

### Eliminação

Após uma dose IV única de 150 mg de [<sup>14</sup>C]-remdesivir, a recuperação total média da dose foi de 92%, composta por aproximadamente 74% e 18% recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. A maior parte da dose de remdesivir recuperada na urina foi na forma de GS-441524 (49%), enquanto 10% foi recuperada na forma de remdesivir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação de GS-441524. As semividas terminais medianas de remdesivir e GS-441524 foram de aproximadamente 1 e 27 horas, respetivamente.

### Farmacocinética do remdesivir e seus metabolitos em adultos com COVID-19

As exposições farmacocinéticas para o remdesivir e seus metabolitos em adultos com COVID-19 são apresentadas na Tabela 9.

**Tabela 9: Parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas<sup>a</sup> de remdesivir e dos seus metabolitos (GS-441524 e GS-704277) após administração IV de 100 mg de remdesivir a adultos com COVID-19**

Parâmetros Médios <sup>b</sup> (IC de 95%)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	ND	61,5 (56,5; 66,8)	ND

IC = Intervalo de confiança; ND = Não detetável (24 horas após a dose)

a. Estimativas da farmacocinética populacional para uma perfusão IV de 30 minutos de remdesivir durante 3 dias (estudo GS-US-540-9012, n = 147).

b. Estimativas das médias geométricas

### Outras populações especiais

#### *Sexo, raça e idade*

Com base no sexo, raça e idade, procedeu-se à avaliação das diferenças farmacocinéticas nas exposições de remdesivir utilizando uma análise de farmacocinética populacional. O sexo e a raça não afetaram a farmacocinética de remdesivir e dos seus metabolitos (GS-704277 e GS-441524). As exposições farmacocinéticas do metabolito GS-441524 aumentaram de forma modesta em doentes hospitalizados com COVID-19 com ≥ 60 anos de idade, contudo não é necessário ajuste posológico nestes doentes.

#### *Doentes pediátricos*

Foram utilizados modelos de farmacocinética populacional para o remdesivir e os respetivos metabolitos circulantes (GS-704277 e GS-441524), desenvolvidos recorrendo a dados agrupados provenientes de estudos em indivíduos saudáveis e em doentes adultos e pediátricos com COVID-19, com vista a prever as exposições farmacocinéticas em 50 doentes pediátricos com idade ≥ 28 dias e < 18 anos e peso ≥ 3 kg (estudo GS-US-540-5823) (Tabela 10). As médias geométricas das exposições (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> e C<sub>tau</sub>) para estes doentes com as doses administradas foram mais elevadas para remdesivir (44% a 147%), GS-441524 (-21% a 25%) e GS-704277 (7% a 91%) em comparação com as observadas em doentes adultos hospitalizados com COVID-19. Os aumentos não foram considerados clinicamente significativos.

**Tabela 10: Estimativa dos parâmetros farmacocinéticos<sup>a</sup> de estado estacionário de remdesivir plasmático, GS-441524 e GS-704277 em doentes pediátricos e em doentes adultos hospitalizados com COVID-19**

Parâmetros Médios <sup>b</sup>	Doentes pediátricos					Doentes adultos hospitalizados (N=277)
	Coorte 1	Coorte 8	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	
	12 to <18 anos e pesando ≥40 kg (N=12)	<12 anos e pesando ≥40 kg (N=5)	28 dias a <18 anos e pesando 20 a <40 kg (N=12)	28 dias a <18 anos e pesando 12 a <20 kg (N=11)	28 dias a <18 anos e pesando 3 a <12 kg (N=10)	
<b>Remdesivir</b>						
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Os parâmetros farmacocinéticos foram simulados utilizando a modelação PopPK com perfusões de remdesivir com duração de 0,5 horas.

b Estimativas das médias geométricas.

Os doentes pediátricos hospitalizados são do estudo GS-US-540-5823; os doentes receberam 200 mg no dia 1 e posteriormente 100 mg de remdesivir, uma vez por dia, nos dias consecutivos (Coortes 1 e 8), ou 5 mg/kg no dia 1 e posteriormente 2,5 mg/kg de remdesivir, uma vez por dia, nos dias consecutivos (Coortes 2-4), em 10 dias de duração total do tratamento.

Os doentes adultos hospitalizados são do Estudo CO-US-540-5844 (um estudo aleatorizado de fase 3 para avaliar a segurança e a atividade antiviral do remdesivir em doentes com COVID-19 grave); os doentes receberam 200 mg no dia 1 e posteriormente 100 mg de remdesivir, uma vez por dia, nos dias consecutivos (10 dias de duração total do tratamento).

#### Compromisso renal

A farmacocinética de remdesivir e GS-441524 com compromisso renal não foi avaliada. Remdesivir não é depurado sem alterações na urina em qualquer extensão substancial, mas o seu principal metabolito GS-441524 é depurado por via renal e os níveis de metabolito no plasma podem teoricamente aumentar em doentes com função renal comprometida. O excipiente sulfobutil éter betaciclodextrina sódica é depurado por via renal e acumula-se em doentes com função renal diminuída. Veklury não deve ser usado em doentes com TFG<sub>e</sub> < 30 ml/min.

#### Compromisso hepático

A farmacocinética de remdesivir e GS-441524 com compromisso hepático não foi avaliada. Desconhece-se a função do fígado no metabolismo de remdesivir.

#### Hospitalização

As exposições farmacocinéticas para remdesivir em doentes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 grave encontravam-se, em geral, dentro do intervalo das exposições para doentes não hospitalizados. Os níveis dos metabolitos GS-704277 e GS-441524 aumentaram de forma modesta.

#### Interações

Remdesivir inibiu CYP3A4 *in vitro* (ver secção 4.5). Em concentrações fisiologicamente relevantes (estado estacionário), remdesivir ou os seus metabolitos GS-441524 e GS-704277 não inibiram CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 *in vitro*. *In vitro*, remdesivir não é um inibidor dependente do tempo das enzimas CYP450.

Remdesivir induziu CYP1A2 e potencialmente CYP3A4, mas não CYP2B6 *in vitro* (ver secção 4.5).

Os dados *in vitro* não indicam qualquer inibição clinicamente relevante de UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 por remdesivir ou os seus metabolitos GS-441524 e GS-704277. *In vitro*, remdesivir, mas não os seus metabolitos, inibiu a UGT1A1.



Para GS-441524 e GS-704277, a única enzima para a qual foi possível detetar metabolismo, foi a UGT1A3.

Remdesivir inibiu OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (ver secção 4.5). Em concentrações fisiologicamente relevantes, remdesivir e os seus metabolitos não inibiram a gp-P nem BCRP *in vitro*.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicologia

Após a administração intravenosa (bolus lento) de remdesivir em macacos-rhesus e ratos, ocorreu toxicidade renal grave após curtas durações de tratamento. Em macacos-rhesus macho, a administração a níveis posológicos de 5, 10 e 20 mg/kg/dia durante 7 dias resultou, em todos os níveis de dose, no aumento do azoto ureico médio e no aumento da creatinina média, atrofia tubular renal, basofilia e cilindros, bem como uma morte não planeada de um animal ao nível de dose 20 mg/kg/dia. Em ratos, a administração a níveis posológicos >3 mg/kg/dia durante períodos até 4 semanas resultou em evidências indicativas de lesão e/ou disfunção renal. As exposições sistémicas (AUC) ao metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) foram 0,1 vezes (macacos a 5 mg/kg/dia) e 0,3 vezes (ratos a 3 mg/kg/dia) a exposição em seres humanos após a administração intravenosa com a dose humana recomendada (DHR).

#### Carcinogénese

Não foram realizados estudos em animais a longo prazo para avaliar o potencial carcinogénico de remdesivir.

#### Mutagénese

O remdesivir não foi genotóxico numa bateria de ensaios, incluindo ensaios de mutagenicidade bacteriana, ensaios de aberração cromossómica utilizando linfócitos de sangue periférico humano e ensaios de micronúcleos em ratos *in vivo*.

#### Toxicidade reprodutiva

Foram observadas diminuições nos corpos-lúteos, nos números de locais de implantação e nos embriões viáveis, quando o remdesivir foi administrado diariamente por via intravenosa a uma dose tóxica sistemicamente (10 mg/kg/dia) em ratos fêmea 14 dias antes do acasalamento e durante a concepção; as exposições ao metabolito circulante predominante (GS-441524) foram 1,3 vezes a exposição em seres humanos com a DHR. Não houve quaisquer efeitos sobre o desempenho reprodutor feminino (acasalamento, fertilidade e concepção) com este nível de dose.

Em ratos e coelhos fêmea, remdesivir não demonstrou efeitos adversos no desenvolvimento embrionário ou fetal quando administrado aos animais durante a gravidez em exposições sistémicas (AUC) ao metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) que foram até 4 vezes a exposição em seres humanos com a DHR.

Em ratos fêmea, não ocorreram efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal em exposições sistémicas (AUC) ao metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) que foram semelhantes à exposição em seres humanos com a DHR.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Sulfobutil éter betaciclodextrina sódica  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E507)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E524)

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado ou administrado em simultâneo com outros medicamentos na mesma linha dedicada, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

#### Frascos para injetáveis fechados

4 anos

#### Solução para perfusão reconstituída e diluída

Conservar a solução para perfusão diluída de remdesivir até 24 horas a uma temperatura inferior a 25 °C ou até 48 horas no frigorífico (2 °C – 8 °C).

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.  
Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I transparente, um fecho elastomérico e um selo externo de alumínio com uma cápsula de fecho *flip-off*.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Prepare a solução para perfusão sob condições assépticas e no mesmo dia da administração. Remdesivir deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem. Caso se observe alguma destas situações, a solução deve ser eliminada e uma solução nova deve ser preparada.

Remdesivir tem de ser reconstituído com 19 ml de água estéril para preparações injetáveis e diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser administrado através de perfusão intravenosa ao longo de 30 a 120 minutos.

#### Preparação da solução para perfusão de remdesivir

##### *Reconstituição*

Retire o número necessário de frasco(s) para injetáveis de utilização única do local de armazenamento. Para cada frasco para injetáveis:

- Reconstitua aseticamente remdesivir pó para concentrado para solução para perfusão através da adição de 19 ml de água estéril para preparações injetáveis utilizando uma seringa e agulha de tamanho adequado, por cada frasco para injetáveis.
  - Elimine o frasco para injetáveis se o vácuo não puxar a água estéril para preparações injetáveis para dentro do frasco para injetáveis.

- Utilize apenas **água estéril** para preparações injetáveis para reconstituir o pó de remdesivir.
- Agite imediatamente o frasco para injetáveis durante 30 segundos.
- Deixe o conteúdo do frasco para injetáveis assentar durante 2 a 3 minutos. O resultado deve ser uma solução transparente.
- Se o conteúdo do frasco para injetáveis não estiver completamente dissolvido, agite o frasco para injetáveis novamente durante 30 segundos e deixe o conteúdo assentar durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimento conforme necessário até que o conteúdo do frasco para injetáveis esteja completamente dissolvido.
- Inspeção o frasco para injetáveis para garantir que o fecho do recipiente não tem defeitos e que a solução não tem partículas.
- Dilua imediatamente após a reconstituição.

#### *Diluição*

Deve-se ter cuidado para prevenir a contaminação microbiana inadvertida. Uma vez que não há qualquer agente bacteriostático ou conservante presente neste medicamento, tem de ser utilizada técnica asséptica na preparação da solução parentérica final. É recomendado administrar imediatamente após a sua preparação quando possível.

#### *Doentes adultos e pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg)*

- Utilizando a Tabela 11, determine o volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) a ser retirado do saco de perfusão.

**Tabela 11: Instruções recomendadas para a diluição - remdesivir pó para concentrado para solução para perfusão reconstituído**

Dose de remdesivir	Volume do saco de perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) a ser utilizado	Volume a ser retirado e eliminado do saco de perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)	Volume de remdesivir reconstituído necessário
200 mg (2 frascos para injetáveis)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 frasco para injetáveis)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

NOTA: Devem ser reservados 100 ml para doentes com restrição de líquidos grave, p. ex., síndrome de dificuldade respiratória aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) ou insuficiência renal.

- Retire e elimine o volume necessário de cloreto de sódio a 9 mg/ml do saco utilizando uma seringa e agulha de tamanho apropriado conforme a Tabela 11.
- Retire o volume necessário de remdesivir reconstituído utilizando uma seringa de tamanho apropriado conforme a Tabela 11. Elimine qualquer porção não utilizada restante no frasco para injetáveis de remdesivir.
- Transfira o volume necessário de remdesivir reconstituído para o saco de perfusão selecionado.
- Inverta suavemente o saco 20 vezes para misturar a solução no saco. Não agite.
- A solução preparada é estável durante 24 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou 48 horas no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.

#### *Doentes pediátricos (com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando entre 3 kg e menos de 40 kg)*

- Realize uma diluição adicional do concentrado de remdesivir a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) para uma concentração fixa de 1,25 mg/ml utilizando cloreto de sódio a 0,9%.
- O volume de perfusão total necessário da solução para perfusão de remdesivir a 1,25 mg/ml é calculado a partir dos esquemas posológicos pediátricos baseados no peso de 5 mg/kg para a dose de carga e 2,5 mg/kg para cada dose de manutenção.
- Devem ser utilizados sacos de perfusão pequenos de cloreto de sódio a 0,9% (p. ex. 25, 50 ou 100 ml) ou uma seringa de tamanho apropriado para a administração de doses pediátricas. A

dose recomendada é administrada através de perfusão IV num volume total dependente da dose com vista a atingir uma concentração final de remdesivir de 1,25 mg/ml.

- Poderá ser utilizada uma seringa para a administração de volumes < 50 ml.

Depois de a perfusão estar concluída, lave com, pelo menos, 30 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1459/002

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 03 de julho de 2020

Data da última renovação: 12 de abril de 2022

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (PÓ PARA CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Veklury 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
remdesivir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de remdesivir (5 mg/ml após reconstituição).

**3 LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sulfobutil éter betaciclodextrina sódica, ácido clorídrico e hidróxido de sódio,  
consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1459/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

Código QR a ser incluído [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (PÓ PARA CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO  
PARA PERFUSÃO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veklury 100 mg pó para concentrado  
remdesivir  
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 mg/ml após reconstituição

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Veklury 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão remdesivir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe darem este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**Se Veklury tiver sido receitado à sua criança, note que toda a informação que consta deste folheto é dirigida à sua criança (neste caso leia “a sua criança” em vez de “você”).**

**O que contém este folheto:**

1. O que é Veklury e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe darem Veklury
3. Como lhe é dado Veklury
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Veklury
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Veklury e para que é utilizado**

A substância ativa no Veklury é o remdesivir. É um medicamento antiviral utilizado para o tratamento de COVID-19.

A COVID-19 é causada por um vírus chamado coronavírus. Veklury interrompe a multiplicação do vírus nas células, o que interrompe a multiplicação do vírus no corpo. Isto pode ajudar o seu corpo a ultrapassar a infeção viral e pode ajudá-lo/a a melhorar mais depressa.

Veklury será dado para tratar a COVID-19 em:

- adultos e crianças (com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando, pelo menos, 3 kg) que têm pneumonia e que precisam de oxigénio adicional para os ajudar a respirar, mas que não estão sob ventilação artificial (quando são usados meios mecânicos para assistir ou substituir a respiração espontânea no início do tratamento).
- adultos e crianças (pesando, pelo menos, 40 kg) que não precisam de oxigénio adicional para os ajudar a respirar e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID-19 grave.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe darem Veklury**

**Normalmente não lhe darão Veklury:**

- **se tem alergia** ao remdesivir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

→ **Fale com o seu médico ou enfermeiro assim que for possível**, caso isto se aplique a si.

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de iniciar Veklury:

- **se tiver problemas de fígado.** Algumas pessoas apresentam um aumento nas enzimas do fígado quando lhes é dado Veklury. O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue antes de iniciar o tratamento para verificar se lhe podem dar Veklury de modo seguro.
- **se tiver problemas de rins.** É possível que este medicamento não seja dado a algumas pessoas com problemas de rins graves. O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue para verificar se lhe podem dar Veklury de modo seguro.
- **se estiver imunocomprometido/a.** O seu médico poderá monitorizá-lo/a mais atentamente se o seu sistema imunitário não estiver a funcionar devidamente para garantir que o tratamento está a atuar.

### **Reações após a perfusão**

Veklury pode causar reações alérgicas durante e após a perfusão, incluindo reações anafiláticas (reações alérgicas súbitas potencialmente fatais). Foram observadas raramente reações alérgicas. No caso das reações anafiláticas, a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis. Os sintomas podem incluir:

- Alterações na tensão arterial ou nos batimentos cardíacos
- Níveis de oxigénio baixos no sangue
- Temperatura alta
- Falta de ar, pieira
- Inchaço na face, lábios, língua ou garganta (angioedema)
- Erupção na pele
- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Enjoos (vómitos)
- Transpiração excessiva
- Arrepios.

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente** se notar algum destes efeitos.

### **Análises ao sangue antes e durante o tratamento**

Se lhe for prescrito Veklury, vão fazer-lhe análises ao sangue antes de o tratamento começar. Os doentes tratados com Veklury irão realizar análises ao sangue durante o tratamento conforme indicado pelo profissional de saúde. Estas análises são para verificar se há problemas de rins ou de fígado e a rapidez com que o seu sangue coagula. Veklury será interrompido se os seus rins ou o seu fígado mostrarem sinais de danos durante o tratamento. Ver a secção 4 (*Efeitos indesejáveis possíveis*).

### **Crianças e adolescentes**

Veklury não é para ser dado a crianças com menos de 4 semanas de idade ou a crianças que pesam menos de 3 kg. Não se sabe o suficiente sobre Veklury para ser dado a estas crianças.

### **Outros medicamentos e Veklury**

**Informe o seu médico ou enfermeiro** sobre outros medicamentos que estiver a tomar ou tiver tomado recentemente.

Não tome cloroquina ou hidroxicloroquina ao mesmo tempo que Veklury.

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos.**

### **Gravidez e amamentação**

**Fale com o seu médico ou enfermeiro se estiver grávida** ou puder estar. Não há informação suficiente para ter a certeza de que é seguro usar Veklury na gravidez. Veklury apenas será dado se os potenciais benefícios do tratamento superarem os potenciais riscos para a mãe e para o feto. **Tem de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Veklury.**

**Fale com o seu médico ou enfermeiro se estiver a amamentar.** Ainda não se sabe se Veklury ou o vírus responsável pela COVID-19 passam para o leite materno humano, nem quais podem ser os

efeitos no bebê ou na produção de leite. O seu médico vai ajudá-la a decidir se continuar a amamentar ou começar o tratamento com Veklury. Terá de considerar os potenciais benefícios do tratamento para si, comparados com os benefícios e os riscos de saúde da amamentação para o seu bebê.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Veklury tenha qualquer efeito sobre a sua capacidade para conduzir.

### Veklury contém uma ciclodextrina

Este medicamento contém 3 g de sulfobutil éter betaciclodextrina sódica em cada dose de 100 mg de Veklury (6 g na dose inicial). Este componente é uma *ciclodextrina emulsionante* que ajuda o medicamento a dispersar-se pelo corpo.

## 3. Como lhe é dado Veklury

Veklury ser-lhe-á dado por um enfermeiro ou médico, na forma de gota a gota numa veia (uma *perfusão intravenosa*) durante 30 a 120 minutos, uma vez por dia. Será atentamente monitorizado durante o tratamento.

### Dose recomendada para adultos e crianças

	Adultos	Crianças (pesando, pelo menos, 40 kg)	Crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade (pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg)
<b>Dia 1</b> (dose inicial única)	200 mg	200 mg	5 mg por kg de peso corporal
<b>Dia 2 e posteriormente</b> (uma vez por dia)	100 mg	100 mg	2,5 mg por kg de peso corporal

### Quanto tempo dura o tratamento

	Adultos	Crianças (pesando, pelo menos, 40 kg)	Crianças com, pelo menos, 4 semanas de idade (pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg)
Doentes que têm <b>pneumonia e precisam de oxigénio adicional</b>	Diariamente durante, <b>pelo menos, 5 dias.</b> Poderá ser prolongado até um <b>total de 10 dias.</b>	Diariamente durante, <b>pelo menos, 5 dias.</b> Poderá ser prolongado até um <b>total de 10 dias.</b>	Diariamente durante um <b>total de 10 dias.</b>
Doentes que <b>não precisam de oxigénio adicional</b> e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID-19 grave	Diariamente durante <b>3 dias</b> , começando dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas de COVID-19.	Diariamente durante <b>3 dias</b> , começando dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas de COVID-19.	Não aplicável.

Consulte as *Instruções para os profissionais de saúde* que faculta informações sobre o modo de administração da perfusão de Veklury.

### Se lhe derem mais ou menos Veklury do que deveriam

Uma vez que Veklury é dado por um profissional de saúde, é pouco provável que lhe venham a dar Veklury a mais ou a menos. Se lhe derem uma dose extra, ou se falharem uma dose, **informe o seu enfermeiro ou médico imediatamente.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser ou podem tornar-se graves:

##### Raros

(estes podem afetar até 1 em 1000 doentes)

- Reações alérgicas após ou durante a perfusão. Os sintomas podem incluir:
  - Alterações na tensão arterial ou nos batimentos cardíacos
  - Níveis de oxigénio baixos no sangue
  - Temperatura alta
  - Falta de ar, pieira
  - Inchaço na face, lábios, língua ou garganta (angioedema)
  - Erupção na pele
  - Sensação de mal-estar (náuseas)
  - Enjoos (vómitos)
  - Transpiração excessiva
  - Arrepios.

##### Desconhecido

(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reações anafiláticas, choque anafilático (reações alérgicas súbitas potencialmente fatais)  
Os sintomas são os mesmos das reações alérgicas, no entanto, a reação é mais grave e requer cuidados médicos imediatos.

- Bradicardia sinusal (batimentos cardíacos mais lentos do que o normal).

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente** se notar algum destes efeitos.

##### Outros efeitos indesejáveis:

##### Efeitos indesejáveis muito frequentes

(estes poderão afetar mais do que 1 em 10 doentes)

- As análises ao sangue poderão mostrar um aumento nas enzimas do fígado chamadas *transaminases*
- As análises ao sangue poderão mostrar que o sangue demora mais tempo a coagular.

##### Efeitos indesejáveis frequentes

(estes poderão afetar até 1 em 10 doentes)

- Dor de cabeça
- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Erupção na pele.

##### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Veklury

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.



- **Antes de usar**, este medicamento não precisa de quaisquer condições especiais de conservação.
- **Uma vez reconstituído**, Veklury deve ser diluído imediatamente.
- **Uma vez diluído**, Veklury deve ser utilizado imediatamente. Se necessário, os sacos contendo a solução diluída podem ser conservados até 24 horas a uma temperatura inferior a 25 °C ou até 48 horas num frigorífico. Não deixe passar mais de 48 horas entre a diluição e a administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Veklury

- **A substância ativa** é o remdesivir. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg.
- **Os outros componentes** são: sulfobutil éter betaciclodextrina sódica, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

### Qual o aspeto de Veklury e conteúdo da embalagem

Veklury 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão é um pó branco, esbranquiçado a amarelo, a ser reconstituído e, depois, diluído em solução de cloreto de sódio antes da administração através de perfusão intravenosa. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro transparente de uso único.

Veklury está disponível em embalagens que contêm 1 frasco para injetáveis.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

#### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Digitalize o código abaixo com um dispositivo móvel para obter **esta informação em línguas diferentes.**

Código QR a ser incluído [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

-----

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.  
Consulte o Resumo das Características do Medicamento para obter mais informação.

### Instruções para os profissionais de saúde

#### Veklury 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão remdesivir

Cada frasco para injetáveis de utilização única contém 100 mg de remdesivir na forma de pó branco a esbranquiçado a amarelo para reconstituição e diluição.

#### Resumo do tratamento

Veklury é utilizado para o tratamento da COVID-19 em:

- doentes adultos e pediátricos (com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando, pelo menos, 3 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigénio (oxigénio de baixo ou alto fluxo ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento)
- doentes adultos e pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg) que não requerem administração suplementar de oxigénio e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID-19 grave

Veklury deve ser administrado através de perfusão intravenosa num volume total de 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 250 ml de cloreto de sódio a 0,9% ao longo de 30 a 120 minutos.

**Tabela 1: Dose recomendada em doentes adultos e pediátricos**

	Adultos	Doentes pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg)	Doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade (pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg)
<b>Dia 1 (dose de carga única)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Dia 2 e posteriormente (uma vez por dia)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabela 2: Duração do tratamento**

	Adultos	Doentes pediátricos (pesando, pelo menos, 40 kg)	Doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade (pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg)
Doentes com <b>pneumonia e que requerem administração suplementar de oxigénio</b>	Diariamente durante, <b>pelo menos, 5 dias, e não mais de 10 dias.</b>	Diariamente durante, <b>pelo menos, 5 dias, e não mais de 10 dias.</b>	Diariamente durante um <b>total de 10 dias.</b>
Doentes que <b>não requerem administração suplementar de oxigénio e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID-19 grave</b>	Diariamente durante <b>3 dias</b> , começando assim que for possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas.	Diariamente durante <b>3 dias</b> , começando assim que for possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas.	Não aplicável.

O pó tem de ser reconstituído com água estéril para preparações injetáveis e, de seguida, diluído com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) sob condições assépticas. Administre a solução diluída imediatamente.

As funções hepática, renal e o tempo de protrombina (TP) de todos os doentes têm de ser verificados antes de se iniciar o tratamento e conforme clinicamente apropriado durante o tratamento.

Monitorize o doente quanto a efeitos indesejáveis durante e após a perfusão. Consulte abaixo os detalhes sobre comunicação de efeitos indesejáveis.

### **Reconstitua o pó**

Para cada frasco para injetáveis de utilização única, o pó tem de ser reconstituído e, de seguida, diluído sob condições assépticas.

- Adicione 19 ml de água estéril para preparações injetáveis ao frasco para injetáveis utilizando uma seringa e agulha de tamanho adequado, por cada frasco para injetáveis. Isto origina uma solução de 5 mg/ml de remdesivir.
  - Elimine o frasco para injetáveis se o vácuo não puxar a água estéril para dentro do frasco para injetáveis.
- Utilize apenas **água estéril** para preparações injetáveis para reconstituir o pó de remdesivir.
- Agite imediatamente o frasco para injetáveis durante 30 segundos.
- Deixe o conteúdo do frasco para injetáveis assentar durante 2 a 3 minutos. O resultado deve ser uma solução transparente.
- Se o conteúdo do frasco para injetáveis não estiver completamente dissolvido, agite o frasco para injetáveis novamente durante 30 segundos e deixe o conteúdo assentar durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimento conforme necessário até que o conteúdo do frasco para injetáveis esteja completamente dissolvido.
- Inspeção o frasco para injetáveis para garantir que o fecho do recipiente não tem defeitos.
- A solução apenas deve ser utilizada se estiver transparente e isenta de partículas.
- Dilua imediatamente após a reconstituição.

### **Dilua o concentrado com solução de cloreto de sódio**

Veklury reconstituído tem de ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) sob condições assépticas.

### **Instruções de diluição para doentes adultos e pediátricos pesando, pelo menos, 40 kg**

Utilizando a Tabela 3, determine a quantidade de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que deve ser retirada do saco de perfusão.

**Tabela 3: Instruções de diluição**

<b>Dose</b>	<b>Tamanho do saco de perfusão a ser utilizado</b>	<b>Quantidade de solução de cloreto de sódio que deve ser retirada e eliminada do saco de perfusão</b>	<b>Volume de Veklury reconstituído</b>
200 mg (2 frascos para injetáveis)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
	100 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 frasco para injetáveis)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml
	100 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

Nota: A perfusão de 100 ml deve ser utilizada apenas em doentes com restrição de líquidos grave.

- Retire e elimine o volume necessário de solução de cloreto de sódio do saco de perfusão utilizando uma seringa e agulha de tamanho apropriado. Consulte a Tabela 3.
- Retire o volume necessário de Veklury reconstituído do frasco para injetáveis utilizando uma seringa de tamanho apropriado. Consulte a Tabela 3.
- Transfira Veklury reconstituído para o saco de perfusão.
- Inverta suavemente o saco 20 vezes para misturar a solução no saco. Não agite.
- Administre a solução diluída imediatamente ou logo que seja possível após a preparação. A solução diluída é estável até 24 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou até 48 horas num frigorífico (2 °C a 8 °C).

**Instruções de diluição para doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg**

- Realize uma diluição adicional do concentrado de remdesivir a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) para uma concentração fixa de 1,25 mg/ml utilizando cloreto de sódio a 0,9%.
- O volume de perfusão total necessário da solução para perfusão de remdesivir a 1,25 mg/ml é calculado a partir dos esquemas posológicos pediátricos baseados no peso de 5 mg/kg para a dose de carga e 2,5 mg/kg para cada dose de manutenção.
- Devem ser utilizados sacos de perfusão de cloreto de sódio pequenos a 0,9% (p. ex. 25, 50 ou 100 ml) ou uma seringa de tamanho apropriado para a administração de doses pediátricas. A dose recomendada é administrada através de perfusão IV num volume total dependente da dose com vista a atingir uma concentração final de remdesivir de 1,25 mg/ml.
- Poderá ser utilizada uma seringa para a administração de volumes < 50 ml.

**Administre a perfusão**

- Utilize sob condições nas quais o tratamento de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, seja possível.
- Administre a solução diluída ao longo de 30 a 120 minutos à taxa descrita na Tabela 4 ou Tabela 5.
- Depois de a perfusão estar concluída, lave com, pelo menos, 30 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- A solução diluída não deve ser administrada simultaneamente com qualquer outro medicamento na mesma linha intravenosa. A compatibilidade de Veklury com medicamentos e soluções IV além de cloreto de sódio é desconhecida.

**Tabela 4: Taxa de perfusão em doentes adultos e pediátricos pesando 40 kg ou mais**

Volume do saco de perfusão	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão
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

**Tabela 5: Taxa de perfusão em doentes pediátricos com, pelo menos, 4 semanas de idade e pesando, pelo menos, 3 kg, mas menos de 40 kg**

Volume do saco de perfusão	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão <sup>a</sup>
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a A taxa de perfusão poderá ser ajustada com base no volume total a ser perfundido.

### **Monitorize e comunique os efeitos indesejáveis**

- Monitorize o doente quanto a efeitos indesejáveis durante e após a perfusão, de acordo com a prática médica local.
- Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **Conserve Veklury em segurança**

- **Antes de usar**, este medicamento não precisa de quaisquer condições especiais de conservação. Não utilize após o prazo de validade marcado nos frascos para injetáveis/embalagens após as letras VAL.
- O pó de Veklury apresenta-se branco a esbranquiçado a amarelo. A cor não afeta a estabilidade do medicamento.
- **Uma vez reconstituído**, Veklury deve ser diluído imediatamente.
- **Uma vez diluído**, Veklury deve ser administrado imediatamente. Se necessário, os sacos contendo a solução diluída podem ser conservados até 24 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou até 48 horas num frigorífico (2 °C a 8 °C). Não deixe passar mais de 48 horas entre a diluição e a administração.

Não reutilize ou guarde o pó, a solução reconstituída ou a solução diluída de Veklury não utilizados.

### **Informação noutras línguas**

- Digitalize o código abaixo com um dispositivo móvel para obter a informação em línguas diferentes.

Código QR a ser incluído [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Este folheto foi revisto pela última vez em.