

Veklury®

(rendesivir)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Pó liofilizado 100 mg

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Veklury®
rendesivir

APRESENTAÇÃO

Veklury® é apresentado na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável. Após a reconstituição, a concentração é de 5 mg/mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO COM IDADE ≥ 28 DIAS E PESANDO ≥ 3 KG

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 100 mg de rendesivir. Após reconstituição, cada frasco contém 5 mg/mL de solução de rendesivir.

Excipientes: éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

Cada frasco-ampola contém 3 g de éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- pacientes adultos e pediátricos com idade ≥ 28 dias e pesando ≥ 3 kg com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento).
- pacientes adultos e pediátricos pesando ≥ 40 kg que não requerem administração suplementar de oxigênio e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID-19 grave.

Para mais informações vide itens 2. Resultados de eficácia e 3. Características farmacológicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em pacientes com COVID-19

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

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a administração de 200 mg de rendesivir uma vez por dia, no primeiro dia do tratamento, seguido de 100 mg de rendesivir, uma vez por dia, durante um período de até 9 dias (um total de até 10 dias de tratamento administrado por via intravenosa) em

pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 com evidência de comprometimento do trato respiratório inferior. O estudo incluiu 1.062 pacientes hospitalizados: 159 (15%) pacientes com doença leve/moderada (15% em ambos os grupos de tratamento) e 903 (85%) pacientes com doença grave (85% em ambos os grupos de tratamento). A doença leve/moderada foi definida como SpO₂ > 94% e taxa respiratória < 24 incursões/minuto sem administração suplementar de oxigênio; doença grave foi definida como SpO₂ ≤ 94% em ar ambiente, uma taxa respiratória ≥ 24 incursões/minuto, e uma necessidade de oxigenação, ou a necessidade de ventilação mecânica. Um total de 285 pacientes (26,8%) (n=131 recebendo rendesivir) estavam em ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Os pacientes foram randomizados numa proporção 1:1, estratificados por gravidade da doença no momento da inclusão, para receberem rendesivir (n=541) ou placebo (n=521), mais tratamento padrão.

A idade média no início do estudo era de 59 anos (36% dos pacientes com 65 anos ou mais); 64% dos pacientes eram do sexo masculino; 53% eram 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 das comorbidades foi similar entre os dois grupos de tratamento.

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

O desfecho primário foi o tempo de recuperação até 29 dias após a randomização, definida como alta hospitalar (com ou sem limitações da atividade e com ou sem necessidade de oxigênio no domicílio) ou hospitalização, mas sem necessidade de administração suplementar de oxigênio e sem necessitar de assistência médica contínua. A mediana do tempo de recuperação foi de 10 dias no grupo de rendesivir 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 entre os pacientes com doença leve/moderada no momento da inclusão do estudo (n=159). A mediana do tempo de recuperação foi de 5 dias no grupo do rendesivir e 7 dias no grupo placebo (razão de taxa de recuperação 1,10 [IC de 95%: 0,8-1,53]); as chances de melhora na escala ordinal no grupo de rendesivir no dia 15, quando comparadas com o grupo placebo, foram as seguintes: razão de probabilidade 1,2; [IC de 95%, 0,7-2, 2, p= 0,562].

Entre os pacientes com doença grave no momento da inclusão do estudo (n=903), a mediana do tempo de recuperação foi de 12 dias no grupo de rendesivir e de 19 dias no grupo do placebo (razão de taxa de recuperação 1,34 [IC de 95%: 1,14–1,58]; p<0,001; Tabela 1); as chances de melhora na escala ordinal no Dia 15, quando comparadas com o grupo placebo, foram as seguintes: razão de probabilidade 1,6; [IC de 95%, 1,3-2,0].

No geral, as chances de melhora na escala ordinal foram maiores no grupo rendesivir no dia 15, quando comparadas com o grupo do placebo (razão de probabilidade, 1,6; [IC de 95%, 1,3-1,9], p <0,001).

A mortalidade no dia 29 na população em geral foi de 11,6% para o grupo de rendesivir e 15,4% para o grupo placebo (razão de risco, 0,73; [IC de 95% 0,52- 1,03; p = 0,07). Uma análise *post-hoc* da mortalidade no dia 29 pela escala ordinal é relatada na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de mortalidade no Dia 29 pela escala ordinal^a no início do estudo do NIAID ACTT-1

	Escala Ordinal no início do estudo							
	4		5		6		7	
	Sem oxigenação		Requer oxigenação de baixo fluxo		Requer oxigenação de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva		Requer ventilação mecânica ou ECMO	
	rendesivir (N=75)	Placebo (N=63)	rendesivir (N=232)	Placebo (N=203)	rendesivir (N=95)	Placebo (N=98)	rendesivir (N=131)	Placebo (N=154)
Mortalidade Dia 29	4,1	4,8	4,1	12,8	21,8	20,6	21,9	19,3
Razão de risco ^b (IC de 95 %)	0,82 (0,17, 4,07)		0,30 (0,14, 0,64)		1,02 (0,54, 1,91)		1,13 (0,67, 1,89)	

a. Não é uma análise pré-especificada

b. As taxas de risco para subgrupos de pontuação ordinal da linha de base são de modelos de risco proporcionais de Cox não estratificados.

Estudo GS-US-540-5773 em pacientes com COVID-19 grave

Um ensaio clínico multicêntrico, aberto e randomizado (Estudo 5773) em pacientes com, pelo menos, 12 anos de idade com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, saturação de oxigênio $\leq 94\%$ em ar ambiente e evidência radiológica de pneumonia, comparou 200 pacientes que receberam rendesivir durante 5 dias com 197 pacientes que receberam rendesivir durante 10 dias. Todos os pacientes receberam 200 mg de rendesivir 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 oxigênio e suporte ventilatório até à morte.

A probabilidade de melhoria no dia 14 para os pacientes randomizados para um tratamento de 10 dias com rendesivir, comparativamente com os pacientes randomizados 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, respectivamente.

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

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e multicêntrico para avaliar o tratamento com rendesivir em contexto de ambulatório em 562 pacientes incluindo 8 adolescentes (12 anos de idade ou mais e pesando ao 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 ≥ 60 anos, doença pulmonar crônica, hipertensão, doença cardiovascular ou cerebrovascular, diabetes mellitus, obesidade, estado imunocomprometido, doença renal crônica leve ou moderada, doença hepática crônica, câncer atual ou doença de células falciformes. Os pacientes vacinados foram excluídos do estudo.

Os pacientes tratados com rendesivir receberam 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez por dia nos dias subsequentes durante um total de 3 dias de tratamento administrado por via intravenosa. Os pacientes foram randomizados de um modo 1:1, estratificados por residência em instalações de cuidados especializados (sim/não), idade (< 60 versus ≥ 60 anos) e região (EUA versus fora dos EUA), para receber rendesivir (n=279; 276 adultos e 3 adolescentes) ou placebo (n=283; 278 adultos e 5 adolescentes), além do tratamento padrão.

No início do estudo, a idade média era de 50 anos (com 30% dos pacientes 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/m². 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 log₁₀ cópias/mL no início do estudo. As características demográficas e da doença no início do estudo estavam equilibradas entre os grupos de tratamento de rendesivir e de placebo. A análise exploratória post-hoc de amostras de biomarcadores opcionais mostrou que 14,8% dos pacientes eram sorologicamente positivos no início do estudo e 37,7% eram sorologicamente negativos (47,5% não consentiram com a coleta opcional de biomarcadores).

O objetivo primário foi a proporção de pacientes 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 eventos (hospitalização relacionada com a COVID-19 ou mortalidade aos 28 dias por todas as causas) em 2 (0,7%) pacientes tratados com rendesivir, em comparação com 15 (5,3%) pacientes randomizados 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 em ambos os grupos (grupos de tratamento de rendesivir e de placebo). Seis dos 17 eventos de hospitalização ocorreram em pacientes com status sorológico basal conhecido (sorológico positivo: n=0 no grupo rendesivir e n=2 no grupo placebo; sorológico negativo: n=2 no grupo rendesivir e n=2 no grupo placebo). Onze dos 17 eventos de hospitalização ocorreram em pacientes com status sorológico inicial desconhecido no grupo placebo e nenhum no grupo rendesivir. Nenhuma conclusão pode ser feita sobre a eficácia nos subgrupos estratificados pelo status sorológico devido ao pequeno número de pacientes com a sorologia conhecida e baixas taxas gerais de eventos.

Estudo GS-US-540-5912 em pacientes com COVID-19 e insuficiência renal

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (Estudo GS-US-540-5912) avaliou rendesivir 200 mg uma vez ao dia por 1 dia seguido de rendesivir 100 mg uma vez ao dia por 4 dias (por um total de até 5 dias de terapia administrada por via intravenosa) em 243 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 confirmado e insuficiência renal. O estudo incluiu 90 pacientes (37%) com LRA (definida como um aumento de 50% na creatinina sérica em um período de 48 horas que foi mantida por ≥ 6 horas apesar do tratamento de suporte), 64 pacientes (26%) com DRC (TFGe < 30 mL/minuto) e 89 pacientes (37%) com DRET (TFGe <15 mL/minuto) que necessitam de hemodiálise. Os pacientes foram randomizados de maneira 2:1, estratificados por insuficiência renal terminal, necessidade de oxigênio de alto fluxo e região (EUA vs ex-EUA) para receber rendesivir (n=163) ou placebo (n=80), mais padrão de tratamento.

No início do estudo, a idade média era de 69 anos (com 62% dos pacientes com 65 anos ou mais); 57% dos pacientes eram do sexo masculino, 67% eram brancos, 26% eram negros e 3% eram asiáticos. Os fatores de risco basais mais comuns foram hipertensão (89%), diabetes mellitus (79%) e doença cardiovascular ou cerebrovascular (51%); a distribuição dos fatores de risco foi semelhante entre os dois grupos de tratamento. Um total de 45 pacientes (19%) estavam em alto fluxo de oxigênio, 144 (59%) estavam em baixo fluxo de oxigênio e 54 (22%) estavam em ar ambiente no início do estudo; nenhum paciente estava em ventilação mecânica invasiva (VMI). Um total de 182 pacientes (75%) não estava em terapia renal substitutiva e 31 pacientes (13%) haviam recebido uma vacina COVID-19.

O estudo foi encerrado prematuramente devido a questões de viabilidade e foi insuficiente para avaliar os desfechos de eficácia primários (morte por todas as causas ou IMV no dia 29) e secundários devido à inscrições abaixo do esperado.

Tabela 2. GS-US-540-9012: Análise da proporção de hospitalização relacionada ao COVID-19 ou mortalidade por todas as causas no dia 28

	rendesivir IV por 3 dias (N=279)	Placebo (N=283)
Total de pacientes com hospitalização ou mortalidade por todas as causas relacionada ao COVID-19, n (%)	2 (0,7)	15 (5,3)
Proporção de pacientes com hospitalização relacionada ao COVID-19 ou mortalidade por todas as causas da estimativa de Kaplan-Meier, %	0,7	5,4
Razão de risco ^b para o rendesivir versus placebo	0,134	
95% IC ^a para razão de risco	(0,031; 0,586)	
Valor P para taxa de risco	0,0076	

a. IC = intervalo de confiança; IV = intravenoso.

b. A razão de risco, IC 95% bilateral e valor P foram estimados usando a regressão de Cox com fatores de estratificação de linha de base como covariáveis. A razão de risco foi ajustada para fatores de estratificação da linha de base.

População pediátrica

Estudo GS-US-540-5823 em pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19

Os objetivos primários e secundários deste estudo clínico aberto de fase 2/3 de braço único (Estudo GS-US-540-5823) foram avaliar a farmacocinética e segurança, e eficácia, respectivamente, por até 10 dias de tratamento com rendesivir em pacientes pediátricos. Um total de 53 pacientes pediátricos com pelo menos 28 dias de idade e pesando pelo menos 3 kg com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e COVID-19 leve, moderada ou grave foi avaliada em cinco coortes: pacientes ≥ 12 anos e pesando ≥ 40 kg (n=12); pacientes < 12 anos e pesando ≥ 40 kg (n=5); pacientes ≥ 28 dias e pesando ≥ 20 a < 40 kg (n=12); pacientes ≥ 28 dias e pesando ≥ 12 a < 20 kg (n=12); e pacientes ≥ 28 dias e pesando ≥ 3 a < 12 kg (n=12). Pacientes pesando ≥ 40 kg receberam 200 mg de rendesivir no Dia 1, seguido de 100 mg de rendesivir uma vez ao dia nos dias subsequentes; pacientes com peso ≥ 3 kg a < 40 kg receberam rendesivir 5 mg/kg no Dia 1 seguido de rendesivir 2,5 mg/kg uma vez ao dia nos dias subsequentes. As avaliações ocorreram nos seguintes intervalos: Triagem; Dia 1 (início do estudo); Dias 2-10, ou até a alta, o que ocorrer primeiro; Acompanhamento no Dia 30 (± 5). O tratamento com rendesivir foi interrompido em indivíduos que receberam alta do hospital antes da conclusão de 10 dias de tratamento.

No início do estudo, a idade mediana era de 7 anos (faixa:0.1 a 17 anos); 57% eram do sexo feminino, 70% eram brancos, 30% eram negros, e 44% eram hispânicos ou latinos; peso médio foi de 25 kg (variação: 4 a 192 kg). Os pacientes neste estudo não foram vacinados. Um total de 12 pacientes (23%) estava em ventilação mecânica invasiva, 18 (34%) em ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo; 10 (19%) estavam em baixo fluxo de oxigênio; e 13 (25%) estavam em ar ambiente, no início do estudo. A duração mediana geral (Q1, Q3) dos sintomas e da hospitalização antes da primeira dose de rendesivir foi de 5 (3, 7) dias e 1 (1, 3) dia, respectivamente.

As análises descritivas dos resultados mostraram que o tratamento com rendesivir por até 10 dias resultou em uma mudança geral mediana (Q1, Q3) da linha de base no estado clínico (avaliado em uma escala ordinal de 7 pontos variando de morte [escore de 1] a suporte ventilatório e diminuindo os níveis de oxigênio até a alta hospitalar [pontuação de 7]) de +2,0 (1,0; 4,0) pontos no Dia 10.

A recuperação (definida como uma melhora de uma pontuação do estado clínico inicial de 2 a 5 para uma pontuação de 6 ou 7, ou uma melhora de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de 7) foi relatada para 62% dos pacientes no Dia 10; a mediana (Q1, Q3) do tempo de recuperação foi de 7 (5, 16) dias.

No geral, 60% dos pacientes receberam alta no Dia 10 e 83% dos pacientes receberam alta no Dia 30. Três pacientes (6%) morreram durante o estudo.

Ver itens 3. Características farmacológicas e 8. Posologia e modo de usar, para informação sobre uso na população pediátrica.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O rendesivir é um pró-fármaco nucleotídeo que é metabolizado nas células hospedeiras para formar o metabólito nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo. O trifosfato de rendesivir atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP pela incorporação nas cadeias de RNA nascentes pela RNA polimerase dependente do RNA do SARS-CoV-2, o que resulta na terminação prematura da cadeia durante a replicação do RNA viral.

Como mecanismo adicional, o trifosfato de rendesivir também pode inibir a síntese do RNA viral após a sua incorporação no molde de RNA 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 rendesivir está presente no molde de RNA viral, a eficiência de incorporação do nucleotídeo natural complementar fica comprometida, inibindo assim a síntese de RNA viral.

Atividade antiviral

O rendesivir exibiu atividade *in vitro* contra um isolado clínico de SARS-CoV-2 em células epiteliais primárias das vias respiratórias humanas com uma concentração eficaz de 50% (EC₅₀) de 9,9 nM após 48 horas de tratamento. Rendesivir inibiu a replicação de SARS-CoV-2 nas linhas celulares epiteliais de pulmão humano contínuas Calu-3 e A549-hACE2 com valores de EC₅₀ de 280 nM após 72 horas de tratamento e 115 nM após 48 horas de tratamento, respectivamente. Os valores de EC₅₀ de rendesivir 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 rendesivir foi antagonizada por fosfato de cloroquina de forma dose-dependente quando os dois medicamentos foram co-incubados em concentrações clinicamente relevantes em células HEp-2 infetadas com o vírus sincicial respiratório (*respiratory syncytial virus*, VSR). Foram observados valores de EC₅₀ de rendesivir 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 rendesivir em A549-hACE2, HEp-2 e células epiteliais brônquicas humanas normais.

Com base em testes *in vitro*, o rendesivir manteve atividade antiviral semelhante (valores de EC₅₀ abaixo do limite de susceptibilidade *in vitro* 2,8) comparados a isolados clínicos de variantes de SARS-CoV-2 (linhagem A) isolado, incluindo as variantes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) e variantes Omicron (incluindo B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 e XBF). Para essas variantes, os valores de EC₅₀ ficaram entre 0,2 e 2,3 em comparação com um isolado de linhagem anterior de SARS-CoV-2 (linhagem A). Usando o sistema de replicon SARS-CoV-2, o rendesivir manteve atividade antiviral semelhante (valores de alteração EC₅₀ abaixo do ponto de corte de alteração de suscetibilidade *in vitro* de 2,5 vezes) contra subvariantes Omicron BA.2.86 e XBB.1.9.2 em comparação com o replicon de referência de tipo selvagem (linhagem B).

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionados isolados de SARS-CoV-2 com suscetibilidade reduzida ao rendesivir em cultura celular. Numa seleção com GS-441524, o nucleosídeo precursor de rendesivir, surgiram pools de vírus expressando combinações de substituições de aminoácidos em V166A, N198S, S759A, V792I, C799F e C799R na RNA polimerase dependente de RNA viral, conferindo alterações da EC₅₀ 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 ao rendesivir. Numa segunda seleção com rendesivir, 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 ao rendesivir, respectivamente.

A determinação do perfil de resistência a rendesivir em culturas celulares utilizando o vírus responsável pela hepatite murina CoV de roedores identificou duas substituições (F476L e V553L) na RNA polimerase dependente de RNA viral em resíduos conservados em todos os CoVs que conferiram uma suscetibilidade 5,6 vezes menor ao rendesivir. A introdução das substituições correspondentes (F480L e V557L) no SARS-CoV resultou numa suscetibilidade 6 vezes menor ao rendesivir em culturas celulares e atenuou a patogênese do SARS-CoV num modelo de camundongo. 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 ao rendesivir.

Em Ensaios Clínicos

No estudo NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), entre 61 pacientes com dados de sequenciamento inicial e pós-início disponíveis, a taxa de substituições emergentes RNA-dependentes na RNA polimerase viral foi semelhante em pacientes tratados com rendesivir em comparação com placebo. Em 2 pacientes tratados com rendesivir, foram observadas substituições RNA-dependentes na RNA polimerase previamente identificadas em experiências de seleção de resistência (V792I ou C799F) e associadas a alterações de baixa frequência na suscetibilidade ao rendesivir ($\leq 3,4$ vezes). Nenhuma outra substituição de RNA-dependente de RNA polimerase observada em pacientes tratados com rendesivir foi associada à resistência ao rendesivir.

No Estudo GS-US-540-5773, entre 19 pacientes tratados com rendesivir que tinham dados de sequenciamento inicial e pós-início disponíveis, foram observadas substituições RNA-dependentes na RNA polimerase viral (nsp12) em 4 pacientes. As substituições T76I, A526V, A554V e C697F não foram associadas à resistência ao rendesivir (alteração $\leq 1,45$ vezes na suscetibilidade). O efeito da substituição E665K na suscetibilidade ao rendesivir não pôde ser determinado devido à falta de replicação.

No estudo GS-US-540-9012, entre 244 pacientes com dados de sequenciamento inicial e pós-início disponíveis, a taxa de substituições emergentes RNA-dependentes na RNA polimerase viral foi semelhante em pacientes tratados com rendesivir em comparação com placebo. Em um paciente tratado com rendesivir, surgiu uma substituição na RNA polimerase dependente de RNA (A376V) e foi associada a uma diminuição na suscetibilidade ao rendesivir *in vitro* (12,6 vezes). Nenhuma outra substituição RNA-dependentes na RNA polimerase ou outras proteínas do complexo de replicação-transcrição observada em pacientes tratados com rendesivir foi associada à resistência ao rendesivir.

No estudo GS-US-540-5912, entre 60 pacientes com dados de sequenciamento inicial e pós-início disponíveis, surgiram substituições RNA-dependentes na RNA polimerase viral em 8 pacientes tratados com rendesivir. Em 4 pacientes tratados com rendesivir, surgiram substituições RNA-dependentes na RNA polimerase (M794I, C799F ou E136V) e foram associadas à suscetibilidade reduzida ao rendesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ vezes). Nenhuma outra substituição RNA-dependentes na RNA polimerase detectada em pacientes tratados com rendesivir foi associada à resistência ao rendesivir.

No estudo GS-US-540-5823, entre pacientes com dados de sequenciamento inicial e pós-início disponíveis, substituições RNA-dependentes na RNA polimerase viral (A656P e G670V) foram observadas em um de 23 pacientes tratados com rendesivir. As substituições observadas não foram associada à resistência ao rendesivir.

Efeitos no Eletrocardiograma

Em um ensaio QT/QTc em 61 indivíduos saudáveis, foram administrados 600 mg de rendesivir em dose única e nenhum efeito foi observado no intervalo QTc.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de rendesivir foram estudadas em voluntários saudáveis e pacientes com COVID-19.

Absorção

As propriedades farmacocinéticas de rendesivir e do metabólito circulante predominante GS-441524 foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis. Após a administração intravenosa do regime posológico de rendesivir para adultos, foi observada uma concentração plasmática máxima no final da infusão intravenosa, independentemente do nível da dose, que diminuiu de maneira rápida posteriormente com uma meia-vida aproximada de 1 hora. Foram observadas concentrações plasmáticas máximas de GS-441524 entre 1,5 e 2,0 horas após o início de uma infusão intravenosa de 30 minutos.

Distribuição

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

Biotransformação

O rendesivir é extensivamente metabolizado 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 metabólito intermediário GS-704277. No fígado, carboxilesterase 1 e catépsina A são esterases responsáveis por 80% e 10% do metabolismo de rendesivir respectivamente. A clivagem do fosforamidato seguida de fosforilação forma o trifosfato ativo GS-443902. A desfosforilação de todos os metabólitos fosforilados pode resultar na formação do metabólito nucleosídeo GS-441524 que não é refosforilado de modo eficiente. Decianação do rendesivir e/ou seus metabólitos, seguido por subsequente conversão mediada por rodanese gera o ânion tiocianato. Os níveis de tiocianato detectados após administração de 100 mg e 200 mg de rendesivir foram observados como significativamente abaixo dos níveis endógenos no plasma humano.

Eliminação

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

Farmacocinética de rendesivir e metabólitos em adultos com COVID-19

As exposições farmacocinéticas do rendesivir e seus metabólitos em adultos com COVID-19 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla^a de rendesivir e metabólitos (GS-441524 e GS-704277) após administração IV de rendesivir 100 mg a adultos com COVID-19

Parâmetros Média ^b (IC 95%)	Rendesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/mL)	ND	61.5 (56.5, 66.8)	ND

IC=Intervalo de confiança; ND=Não detectável (em 24 horas pós dose)

a Estimativas PK da população para infusão IV de 30 minutos de rendesivir por 3 dias (Estudo GS-US-540-9012, n=147).

b Estimativa média geométrica

Farmacocinética em populações especiais

Sexo, raça e idade

Com base no gênero, raça e idade, as diferenças farmacocinéticas nas exposições de rendesivir foram avaliadas usando análise farmacocinética da população. Sexo e raça não afetaram a farmacocinética do rendesivir e seus metabólitos (GS-704277 e GS-441524). As exposições farmacocinéticas do metabólito GS-441524 aumentaram modestamente em pacientes hospitalizados com COVID 19 \geq 60 anos de idade; no entanto, nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes.

Gravidez

No estudo CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), a média das exposições de rendesivir (AUC_{tau}, C_{max}, and C_{tau}) e seus metabólitos (GS-441524 e GS-704277) foram comparados entre mulheres grávidas e não-grávidas com potencial de engravidar.

Pacientes pediátricos

Modelos farmacocinéticos populacionais para o rendesivir e seus metabólitos circulantes (GS-704277 e GS-441524), desenvolvidos usando dados agrupados de estudos em indivíduos saudáveis e em pacientes adultos e pediátricos com COVID-19, foram usados para estimar exposições farmacocinéticas em pacientes pediátricos com idade \geq 28 dias a < 18 anos e pesando \geq 3 kg (Estudo GS-US-540-5823) (Tabela 4). A média geométrica das exposições estimadas (AUC_{tau}, C_{max} e C_{tau}) para esses pacientes nas doses administradas foram maiores para o rendesivir (44% a 147%), GS-441524 (-21% a 25%) e GS-704277 (7% a 91%) em comparação com pacientes adultos com COVID-19; entretanto, os aumentos não foram considerados clinicamente significativos.

Tabela 4. Estimativas dos parâmetros farmacocinéticos^a de rendesivir plasmático em estado estacionário, GS-441524 e GS-704277 em pacientes pediátricos e adultos hospitalizados com COVID-19

Parâmetro Média ^b (95%IC)	Pacientes Pediátricos					Pacientes Adultos hospitalizados (N=277)
	Cohort 1	Cohort 8	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	
	12 a <18 anos e pesando \geq 40 kg (N=12)	< 12 anos e pesando \geq 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)	
rendesivir						
C _{max} (ng/mL)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} ((h•ng/mL)	2470	2280	3500	3910	2930	1590

GS-441524						
C _{max} (ng/mL)	197	162	181	158	202	170
AUC _{tau} (h•ng/mL)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C _{tau} (ng/mL)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C _{max} (ng/mL)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/mL)	815	537	754	734	691	501

a Os parâmetros PK foram simulados usando modelagem PopPK com 0,5 hora de duração para infusões de rendesivir.

b Estimativas Médias Geométricas

Os pacientes pediátricos hospitalizados são do Estudo GS-US-540-5823; os pacientes receberam 200 mg no Dia 1 seguido de rendesivir 100 mg uma vez ao dia nos dias subsequentes (Coorte 1 e 8), ou 5 mg/kg no Dia 1 seguido de rendesivir 2,5 mg/kg uma vez ao dia nos dias subsequentes (Coorte 2-4) para uma duração total do tratamento de até 10 dias.

Pacientes adultos hospitalizados são do Estudo CO-US-540-5844 (um estudo randomizado de fase 3 para avaliar a segurança e a atividade antiviral do rendesivir em pacientes com COVID-19 grave); os pacientes receberam 200 mg no Dia 1, seguidos de rendesivir 100 mg uma vez ao dia nos dias subsequentes (10 dias de duração total do tratamento).

Insuficiência renal

A farmacocinética do rendesivir e seus metabólitos (GS-441524 e GS-704277) e do excipiente SBECD foram avaliados em indivíduos saudáveis, aqueles com insuficiência renal leve (TFGe 60-89 mL/minuto), moderada (TFGe 30-59 mL/minuto), grave (TFGe 15-29 mL/minuto), ou com DRET (TFGe <15 mL/minuto) em hemodiálise ou não em hemodiálise após uma dose única de até 100 mg de rendesivir (Tabela 5); e em um estudo de Fase 3 em pacientes com COVID-19 com função renal gravemente reduzida (TFGe <30 mL/minuto) recebendo 200 mg de rendesivir no Dia 1 seguido de 100 mg do Dia 2 ao Dia 5 (Tabela 6).

As exposições farmacocinéticas do rendesivir não foram afetadas pela função renal ou pelo tempo de administração do rendesivir próximo à diálise. As exposições de GS-704277, GS-441524 e SBECD foram até 2,8 vezes, 7,9 vezes e 26 vezes maiores, respectivamente, naqueles com insuficiência renal do que naqueles com função renal normal, que não é considerada clinicamente significativa com base em limitações dados de segurança disponíveis. Nenhum ajuste de dose de rendesivir é necessário para pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles em diálise.

Tabela 5. Comparação estatística de parâmetros farmacocinéticos de dose única de rendesivir^a e metabólitos (GS-441524 e GS-704277) entre indivíduos adultos com função renal diminuída^b (insuficiência renal leve, moderada e grave e DRET) e indivíduos adultos^a com função renal normal

GLSM Ratio ^c (IC 90%)	60-89 mL por minuto N=10	30-59 mL por minuto N=10	15-29 mL por minuto N=10	<15 mL por minuto		
				Pré-hemodiálise N=6	Pós-hemodiálise N=6	Sem diálise N=3
Rendesivir						
C _{max} (ng/mL)	96.0 (70,5, 131)	120 (101, 142)	97.1 (83,3, 113)	89.1 (67,1, 118)	113 (79,4, 160)	93.9 (65,4, 135)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	99.5 (75,3, 132)	122 (97,5, 152)	94 (83,0, 107)	79.6 (59,0, 108)	108 (71,5, 163)	88.9 (55,2, 143)

GLSM Ratio ^c (IC 90%)	60-89 mL por minuto N=10	30-59 mL por minuto N=10	15-29 mL por minuto N=10	<15 mL por minuto		
				Pré- hemodiálise N=6	Pós- hemodiálise N=6	Sem diálise N=3
GS-441524						
C _{max} (ng/mL)	107 (90, 126)	144 (113, 185)	168 (128, 220)	227 (172, 299)	307 (221, 426)	300 (263, 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/mL)	119 (97, 147)	202 (157, 262)	326 (239, 446)	497 (365, 677)	622 (444, 871)	787 (649, 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/mL)	225 (120, 420)	183 (134, 249)	127 (96.1, 168)	143 (100, 205)	123 (83.6, 180)	176 (119, 261)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	139 (113, 171)	201 (148, 273)	178 (127, 249)	218 (161, 295)	206 (142, 297)	281 (179, 443)

IC=Intervalo de confiança; GLSM= média geométrica mínimo quadrado

a As exposições foram estimadas usando análise não compartimental de um estudo dedicado de insuficiência renal de Fase I GS-US-540-9015; foram administradas doses únicas até 100 mg; cada indivíduo com insuficiência renal tinha um indivíduo adulto compatível inscrito com função renal normal (eGFR ≥90 mL/min/1,73m²), mesmo sexo e índice de massa corporal semelhante (IMC (± 20%)) e idade (± 10 anos)

b TGFe foi calculado usando a equação Modificação da Dieta na Doença Renal e relatado em mL/min/1,73 m²

c Razão calculada para a comparação dos parâmetros PK do teste (indivíduos com função renal reduzida) para referência (indivíduos com função renal normal)

d AUC_{0-72h} para pacientes em hemodiálise

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos de rendesivir e metabólitos (GS-441524 e GS-704277) após administração IV de rendesivir (200 mg no dia 1 seguido de 100 mg diariamente nos dias 2-5) para adultos com COVID-19 e função renal gravemente reduzida (TFGe < 30 mL/min /1,73 m²)

Parâmetro Média ^b (percentil, 5 ^o , 95 ^o)	rendesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2090 (953, 4120)	349 (80,2, 811)	232 (61,9, 594)
AUC _{tau} (h•ng/mL)	1700 (1040, 2970)	7580 (1790, 18600)	919 (519, 1600)

a Estimativas PK da população para infusão IV de 30 minutos de rendesivir por 5 dias (Estudo GS-US-540-5912, n = 90).

b Estimativas médias geométricas.

Insuficiência hepática

A farmacocinética de rendesivir e seus metabólitos (GS-441524 e GS-704277) foram avaliados em indivíduos saudáveis e naqueles com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C) após uma dose única de 100 mg de rendesivir. Em relação a pacientes com função hepática normal, as exposições médias (AUC_{inf}, C_{max}) de rendesivir e GS-704277 foram comparáveis na insuficiência hepática moderada e maiores na insuficiência hepática grave, no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente significativo.

Hospitalização

As exposições farmacocinéticas do rendesivir em pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19 estiveram geralmente dentro da faixa de exposições em pacientes não hospitalizados. Os níveis dos metabólitos GS-704277 e GS-441524 aumentaram modestamente.

Interações

O rendesivir inibiu CYP3A4 *in vitro* (ver item 6. Interações medicamentosas). Em concentrações fisiologicamente relevantes (estado estacionário), rendesivir ou os seus metabólitos GS-441524 e GS-704277 não inibiram CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 *in vitro*. O rendesivir não é um inibidor tempo dependente das enzimas CYP450 *in vitro*.

O rendesivir induziu o CYP1A2 e potencialmente o CYP3A4, mas não o CYP2B6 *in vitro* (ver item 6. Interações medicamentosas).

Os dados *in vitro* não indicam qualquer inibição clinicamente relevante de UGT 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 pelo rendesivir ou os seus metabólitos GS-441524 e GS-704277. Rendesivir, mas não seus metabólitos, inibiram UGT1A1 *in vitro*.

Para GS-441524 e GS-704277, a única enzima cujo metabolismo pôde ser detectado foi a UGT1A3.

O rendesivir inibiu OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (ver item 6. Interações medicamentosas). Em concentrações fisiologicamente relevantes, o rendesivir e seus metabólitos não inibiram a P-gp e BCRP *in vitro*.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

Após a administração intravenosa (*in bolus* lento) de rendesivir em macacos-rhesus e ratos, ocorreu toxicidade renal grave após curtas durações de tratamento. Em macacos-rhesus macho, a administração em níveis posológicos de 5, 10 e 20 mg/kg/dia durante 7 dias resultou, em todos os níveis de dose, no aumento médio do nitrogênio ureico (uréia) e no aumento médio da creatinina, atrofia tubular renal, basofilia e cilindros, bem como uma morte não planejada 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 sistêmicas (AUC) ao metabólito de rendesivir circulante predominante (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).

Carcinogênese

Não foram realizados estudos em animais a longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico de rendesivir.

Mutagênese

O rendesivir não foi genotóxico numa bateria de ensaios, incluindo ensaios de mutagenicidade bacteriana, ensaios de aberração cromossômica 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 rendesivir 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 metabólito 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, rendesivir não demonstrou efeitos adversos no desenvolvimento embrionário ou fetal quando administrado em animais durante a gravidez em exposições sistêmicas (AUC) ao metabólito de rendesivir circulante predominante (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 sistêmicas (AUC) ao metabólito de rendesivir circulante predominante (GS-441524) que foram semelhantes à exposição em seres humanos com a DHR.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados no item Composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade, incluindo reações relacionadas à infusão e reações anafiláticas

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações relacionadas à infusão e reações anafiláticas, durante e após a administração de rendesivir. Os sinais e sintomas podem incluir hipotensão, hipertensão, taquicardia, bradicardia, hipoxia, febre, dispneia, chiado no peito, angioedema, erupção cutânea, náuseas, vômitos, sudorese e calafrios. Taxas de infusão mais lentas, mantendo um tempo máximo de infusão de até 120 minutos, podem ser consideradas para prevenir potencialmente esses sinais e sintomas. Monitore a ocorrência de reações de hipersensibilidade nos pacientes durante e após a administração do rendesivir conforme clinicamente apropriado. Os pacientes que recebem rendesivir em contexto de ambulatório devem ser monitorados após a administração de acordo com a prática médica local. Rendesivir só pode ser administrado em ambientes em que os profissionais de saúde tenham acesso imediato aos medicamentos para tratar uma reação grave ou reação de hipersensibilidade, como anafilaxia, e a capacidade de ativar o sistema médico de emergência, conforme necessário. Caso ocorram sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, descontinue imediatamente a administração de rendesivir e inicie o tratamento apropriado.

Insuficiência renal

Conforme clinicamente apropriado, os pacientes devem ter TFG_e determinado antes de iniciar o rendesivir e enquanto o recebem. Os dados de segurança de pacientes com insuficiência renal grave e DRET relatados durante o Estudo GS-US-540-5912 foram comparáveis ao perfil de segurança conhecido do rendesivir. No entanto, existem dados de segurança limitados nesta população de pacientes. Portanto, levando em consideração a exposição significativamente maior do metabólito GS-441524, os pacientes com insuficiência renal grave e DRET devem ser monitorados de perto quanto a eventos adversos durante o tratamento com rendesivir (ver a seção Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes imunocomprometidos

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

Excipientes

Este medicamento contém 212 mg de sódio, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Veklury® contém uma ciclodextrina

Este medicamento contém 3 g de éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina 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.

CONTÉM AÇÚCAR.

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

Não é recomendada a coadministração de rendesivir 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 rendesivir (ver itens 3. Características farmacológicas e 6. Interações medicamentosas).

Uso em Populações Especiais

Gravidez

Dados sobre a utilização de rendesivir em mulheres grávidas são limitados (menos de 300 resultados de gravidez). A maioria das exposições ocorreu no segundo, terceiro ou trimestre desconhecido e os dados disponíveis não indicam qualquer risco. Os estudos com animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamente em relação à toxicidade reprodutiva em exposições do principal metabólito do rendesivir que estavam próximas das exposições terapêuticas humanas (ver item 3. Características farmacológicas).

Devido à experiência clínica limitada, rendesivir não deve ser usado durante o primeiro trimestre da gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com o mesmo. A utilização pode ser considerada no segundo e terceiro trimestres da gravidez.

A utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento deve ser considerada em mulheres com potencial para engravidar.

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação

O rendesivir e o seu principal metabólito são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas após administração intravenosa. Não se prevê qualquer efeito clínico no lactente devido à baixa transferência para o leite materno e baixa biodisponibilidade por via oral.

Uma vez que a experiência clínica é limitada, deve ser tomada uma decisão sobre a amamentação durante o tratamento após uma avaliação atenta e individual do benefício-risco.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de rendesivir na fertilidade. Em ratos macho, não se observou qualquer efeito do tratamento com rendesivir no acasalamento ou na fertilidade. Contudo, em ratos fêmea observou-se um comprometimento na fertilidade (ver item 3. Características farmacológicas). Desconhece-se a relevância para os seres humanos.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Veklury® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

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

Interações Farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos no rendesivir

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

Um estudo de interação medicamentosa foi realizado com rendesivir. A Tabela 7 resume os efeitos farmacocinéticos dos medicamentos estudados no rendesivir e nos seus metabólitos GS-704277 e GS-441524.

Tabela 7: Efeito de outros medicamentos no rendesivir e seus metabólitos GS-704277 e GS-441524

Dose do medicamento co-administrado (mg)	Interação Alteração na média geométrica (%)	Recomendação em relação à co- administração
ciclosporina 400 dose única	rendesivir: C _{max} ↑49% AUC _{inf} ↑89% GS-704277: C _{max} ↑151% AUC _{inf} ↑197% GS-441524: C _{max} ↑17% AUC _{inf} ↔ Não são esperadas interações quando rendesivir é co-administrado com inibidores de OATP1B1/1B3 and/or P-gp.	Nenhum ajuste de dose de rendesivir é necessário quando ele é coadministrado com inibidores de OATP1B1 e OATP1B3.
carbamazepina 300 duas vezes ao dia	rendesivir: C _{max} ↓13% AUC _{inf} ↓8% GS-704277: C _{max} ↔ AUC _{inf} ↔ GS-441524: C _{max} ↔ AUC _{inf} ↓17% Não são esperadas alterações quando rendesivir é co-administrado com indutores potentes do CYP3A4 ou inibidores do CYP3A4.	Nenhum ajuste de dose de rendesivir é necessário quando ele é co-administrado com indutores potentes de CYP3A4 e/ou P-gp.

Nota: Estudos de interação foram conduzidos em voluntários saudáveis.

Efeitos de rendesivir em outros medicamentos

In vitro, rendesivir é um inibidor de CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3. Até que os respectivos dados clínicos estejam disponíveis, a coadministração de substratos sensíveis dessas enzimas e/ou transportadores deve ser considerada com cautela. O rendesivir induziu CYP1A2 e potencialmente CYP3A *in vitro*. A coadministração de rendesivir 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 rendesivir iniba CYP3A4, devido à rápida depuração de rendesivir após a administração IV, não é provável que rendesivir tenha um efeito significativo na exposição a dexametasona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Veklury® é um pó branco esbranquiçado a amarelo.

Armazenar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Solução reconstituída e diluída para infusão.

Após preparo, conservar a solução diluída para infusão de rendesivir por até 24 horas em temperatura ambiente (20°C a 25°C) ou até 48 horas sob refrigeração (2°C a 8°C).

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento com rendesivir (ver item 5. Advertências e Precauções).

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

Realizar testes laboratoriais hepáticos e renais (TFGe) em todos os pacientes (incluindo pacientes ambulatoriais) antes ou ao iniciar o rendesivir, conforme clinicamente apropriado.

Determinar o tempo de protrombina em todos os pacientes (incluindo pacientes ambulatoriais) antes ou ao iniciar o rendesivir e monitorar enquanto estiver recebendo rendesivir, conforme clinicamente apropriado (ver seção 9. Reações Adversas).

Posologia

Tabela 8. Dose recomendada para pacientes adultos e pediátricos

	Administrado por infusão intravenosa	
	Pacientes adultos e pediátricos (pesando ≥ 40 kg)	Pacientes pediátricos ≥ 28 dias (pesando ≥ 3 kg mas < 40 kg)
Dia 1 (dose inicial única)	200 mg	5 mg/kg
Dia 2 e seguintes (dose diária)	100 mg	2,5 mg/kg

Tabela 9. Duração do tratamento

	Pacientes adultos e pediátricos (pesando ≥ 40 kg)	Pacientes pediátricos ≥ 28 dias (pesando ≥ 3 kg mas < 40 kg)
Pacientes com pneumonia e que precisam de oxigênio suplementar (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento) ^a	Diariamente por pelo menos 5 dias e não mais que 10 dias.	Diariamente por pelo menos 5 dias e não mais que 10 dias.
Pacientes que não precisam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progredir para COVID 19 grave	Diariamente por 3 dias , iniciando o mais breve possível após o diagnóstico de COVID 19 e dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas.	Não aplicável.

a. A duração recomendada do tratamento é de 5 dias. Se o paciente não demonstrar melhora clínica, o tratamento pode ser estendido por até 5 dias adicionais para uma duração total de tratamento de até 10 dias.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose de rendesivir em pacientes com mais de 65 anos (ver item 3. Características farmacológicas).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose de rendesivir é necessário em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles em diálise. No entanto, os dados de segurança em pacientes com doença renal grave e doença renal em estágio terminal (DRET) são limitados (ver seção 5. Advertências e Precauções) e baseiam-se numa duração de tratamento de 5 dias. O momento da administração do rendesivir não leva em consideração a diálise (consulte a seção Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose de rendesivir em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave (Child-Pugh Classe A, B, C) (ver seção 3. Características farmacológicas). No entanto, os dados de segurança em pacientes com insuficiência hepática grave são limitados e baseiam-se apenas na administração de uma dose única de 100 mg.

População pediátrica

O uso em pacientes pediátricos é embasado pelos seguintes dados:

- estudos clínicos em adultos (ver item 2. Resultados de eficácia);
- um estudo aberto (Estudo 5823) em 53 pacientes pediátricos hospitalizados e um ensaio clínico (Estudo 9012) em contexto de ambulatório em 562 pacientes incluindo 8 adolescentes (12 anos de idade ou mais e pesando ao menos 40 kg) (ver itens 2. Resultados de eficácia, 3. Características farmacológicas e 9. Reações adversas).

A segurança e eficácia de rendesivir em crianças < 28 dias de idade ou pesando < 3 kg ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População imunocomprometida

A segurança e eficácia de rendesivir em pacientes imunocomprometidos ainda não foram estabelecidas. Estão disponíveis apenas dados limitados (ver item 5. Advertências e Precauções).

Modo de administração

Via intravenosa.

Veklury® destina-se a administração por infusão intravenosa após reconstituição e diluição adicional.

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

Não pode ser administrado pela via intramuscular (IM).

Prepare a solução para infusão sob condições assépticas e no mesmo dia da administração. Veklury® 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 descartada e uma solução nova deve ser preparada.

Veklury® deve ser reconstituído com 19 mL de água para injetáveis e diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) antes de ser administrado através de infusão intravenosa ao longo de 30 a 120 minutos.

Preparação da solução para infusão de rendesivir

Reconstituição

Retire do local de armazenamento o número necessário de frascos para utilização única. Para cada frasco:

- Reconstitua assepticamente rendesivir pó para infusão através da adição de 19 mL de água para injetáveis utilizando uma seringa e agulha de tamanho adequado, por cada frasco.
- Elimine o frasco se o vácuo não puxar a água para injetáveis para dentro do frasco.
- Utilize apenas água para injetáveis para reconstituir o pó de rendesivir.
- Agite imediatamente o frasco durante 30 segundos.
- Deixe o conteúdo do frasco descansar durante 2 a 3 minutos. O resultado deve ser uma solução transparente.
- Se o conteúdo do frasco não estiver completamente dissolvido, agite o frasco novamente durante 30 segundos e deixe o conteúdo descansar durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimento conforme necessário até que o conteúdo do frasco esteja completamente dissolvido.
- Inspeccione o frasco para garantir que o lacre do recipiente não tenha 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 parenteral final. É recomendado administrar imediatamente após a sua preparação, quando possível.

Pacientes adultos e pediátricos (pesando ≥ 40 kg)

- Utilizando a Tabela 10, determine o volume de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) a ser retirado da bolsa de infusão.

Tabela 10: Instruções recomendadas para a diluição - rendesivir pó para solução para infusão reconstituído

Dose de rendesivir	Volume da bolsa de infusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) a ser utilizado	Volume a ser retirado e eliminado da bolsa de infusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%)	Volume de rendesivir reconstituído necessário
200 mg (2 frascos)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 frasco)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

NOTA: Devem ser reservados 100 mL para pacientes com restrição de líquidos grave, p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo (*acute respiratory distress syndrome*, SDRA) ou insuficiência renal.

- Retire e elimine o volume necessário de cloreto de sódio a 9 mg/mL da bolsa conforme a Tabela 10 utilizando uma seringa e agulha de tamanho apropriado.
- Retire o volume necessário de rendesivir reconstituído utilizando uma seringa de tamanho apropriado conforme a Tabela 10.
- Descarte qualquer solução não utilizada restante no frasco de rendesivir.
- Transfira o volume necessário de rendesivir reconstituído para a bolsa de infusão selecionada.
- Inverta suavemente a bolsa 20 vezes para misturar a solução na bolsa. Não agite.
- A solução preparada é estável durante 24 horas à temperatura ambiente (20°C a 25°C) ou 48 horas sob refrigeração entre 2°C a 8 °C.

Pacientes pediátricos (≥28 dias de idade e pesando ≥3 kg mas < 40 kg)

- Dilua ainda mais o concentrado de rendesivir de 100 mg/20 mL (5 mg/mL) para uma concentração fixa de 1,25 mg/mL usando cloreto de sódio a 0,9%.
- O volume total de infusão necessário da solução para infusão de 1,25 mg/mL de rendesivir é calculado a partir dos regimes de dosagem pediátricos baseados no peso de 5 mg/kg para a dose de carregamento e 2,5 mg/kg para cada dose de manutenção.
- Pequenas bolsas de infusão de cloreto de sódio a 0,9% (por exemplo, 25, 50 ou 100 mL) ou uma seringa de tamanho apropriado devem ser usadas para dosagem pediátrica. A dose recomendada é administrada por infusão IV em um volume total dependente da dose para produzir a concentração alvo de rendesivir de 1,25 mg/mL.
- Uma seringa pode ser usada para administrar volumes <50 mL.

Depois da infusão estar concluída, lave com, pelo menos, 30 mL de solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL.

Tabela 11: Taxa de infusão recomendada - para o rendesivir pó para solução para infusão reconstituído e diluído em pacientes adultos e pediátricos pesando ≥ 40 kg

Volume da bolsa de infusão	Tempo de infusão	Taxa de infusão
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 12: Taxa de infusão recomendada – para o rendesivir pó para solução para infusão reconstituído e diluído em pacientes pediátricos com ≥ 28 dias de idade e pesando ≥ 3 kg até < 40 kg

Volume da bolsa de infusão	Tempo de infusão	Taxa de infusão ^a
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 infusão pode ser ajustada com base no volume total a ser infundido.

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 pacientes com COVID-19 é a ocorrência de náuseas (4%).

Resumo das reações adversas

As reações adversas na Tabela 13 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 13: Lista de reações adversas

Frequência	Reação adversa
<i>Distúrbios do sistema imunológico</i>	
Raro	hipersensibilidade
Desconhecido	reação anafilática, choque anafilático
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i>	
Frequente	cefaleia
<i>Distúrbios cardíacos</i>	
Desconhecido	bradicardia sinusal*

Frequência	Reação adversa
<i>Distúrbios gastrointestinais</i>	
Frequente	náuseas
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>	
Muito frequente	aumento das transaminases
<i>Distúrbios 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 a lesões e intoxicações</i>	
Raro	reação relacionada com a infusão

*Relatada no pós-comercialização, geralmente normalizada dentro de 4 dias após a última administração de rendesivir sem intervenção adicional.

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento das transaminases

Em estudos com voluntários saudáveis, aumentos nos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou ambos em indivíduos que receberam rendesivir foram 1,25 a 2,5 vezes o limite superior do normal (LSN) (10%) ou 2,5 a 5 vezes o LSN (4%). Em estudos clínicos de pacientes com COVID-19, a incidência de aumento de transaminases foi semelhante em pacientes tratados com rendesivir em comparação com placebo ou tratamento padrão.

Aumento do tempo de protrombina

No estudo clínico (NIAID ACTT-1) de pacientes com COVID-19, a incidência de tempo de protrombina prolongado ou Taxa Padrão Internacional (*International Normalized Ratio – INR*) (predominantemente menos de 2 vezes o LSN) foi maior em indivíduos que receberam rendesivir em comparação com o placebo, sem diferença observada na incidência de eventos hemorrágicos entre os dois grupos. No estudo GS-US-540-9012, a incidência de tempo de protrombina aumentado ou INR foi similar em pacientes tratados com rendesivir comparativamente ao placebo.

Pacientes com insuficiência renal

No Estudo GS-US-540-5912, 163 pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmado e lesão renal aguda, doença renal crônica ou DRET em hemodiálise receberam rendesivir por até 5 dias (ver as seções 5. Advertências e Precauções e Propriedades Farmacocinéticas). Os dados de segurança desses pacientes foram comparáveis ao perfil de segurança conhecido do rendesivir. Nesse mesmo estudo, a incidência de aumento do tempo de protrombina ou INR foi maior em pacientes tratados com rendesivir em comparação com placebo, sem diferença observada na incidência de eventos de sangramento entre os dois grupos (ver seção Propriedades Farmacodinâmicas).

População pediátrica

O estudo GS-US-540-5823 foi um estudo clínico de fase 2/3, braço único, aberto em pacientes hospitalizados \geq 28 dias de idade e pesando \geq 3 kg com COVID-19 leve, moderada e grave tratados com rendesivir com base no peso corporal (n=53) por até 10 dias (ver item 2. Resultados de eficácia):

- Pacientes \geq 12 anos e pesando \geq 40 kg (n=12) e pacientes <12 anos e pesando \geq 40 kg (n=5): Receberam 200 mg no Dia 1 e 100 mg uma vez ao dia nos dias subsequentes.

- Pacientes \geq 28 dias e pesando \geq 20 a <40 kg (n=12); pacientes \geq 28 dias e pesando \geq 12 a <20 kg (n=12); e pacientes \geq 28 dias e pesando \geq 3 a <12 kg (n=12): Receberam 5 mg/kg no Dia 1 e 2,5 mg/kg uma vez ao dia nos dias subsequentes.

As reações adversas observadas foram consistentes com aquelas observadas em ensaios clínicos de rendesivir em adultos. Reações adversas (todos os graus) foram relatadas em 8 (15%) pacientes. A reação adversa mais comum que ocorreu em pelo menos 5% dos pacientes foi o aumento da ALT (6%). Nenhum paciente apresentou reações adversas graves. Dois (4%) pacientes interromperam permanentemente o tratamento devido a reações adversas (ALT aumentada [n=1], ALT aumentada e AST aumentada e hiperbilirrubinemia [n=1]).

Anormalidades laboratoriais (Graus 3-4) ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes com COVID-19 recebendo rendesivir no Estudo GS-US-540-5823 e que tiveram pelo menos um valor pós-início do estudo para o teste especificado foram diminuição da hemoglobina (18%, 9/51), TFGe diminuído (18%, 7/40), creatinina aumentada (10%, 5/52), bilirrubina direta aumentada (9%, 2/23), tempo de protrombina aumentado (7%, 3/46), TTPA (Tempo de tromboplastina parcialmente ativada) aumentado (7%, 3/45), linfócitos diminuídos (6%, 2/33), proteinúria (6%, 2/36), Leucócitos totais diminuído (4%, 2/51), ALT aumentada (4%, 2/51), glicose aumentada (4%, 2/52), glicosúria (4%, 2/46), potássio diminuído (4%, 2/52).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em um estudo de farmacologia clínica, VEKLURY 600 mg em dose única durante 30 minutos, equivalente a 3 vezes a dose de ataque terapêutica de 200 mg, foi administrada a 60 participantes saudáveis. Náusea e/ou vômito (graus 1-2) foi relatado por 33 (55%) participantes. Um participante (2%) teve aumento da aspartato aminotransferase e alanina transaminase (Grau 4) sem elevação da bilirrubina.

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0929.0011

Produzido por:

Jubilant HollisterStier, LLC, Spokane, EUA

ou

Patheon Manufacturing Services LLC, Greenville, EUA

ou

Hospira, Inc., McPherson, EUA

Importado e Registrado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, Vila São Francisco

São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744

sac@gilead.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/07/2024.

BR-JUN24-CCDSv21