

**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 ACIMA DE 12 ANOS.**

### **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 adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento) (ver item 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: 105 (9,9%) pacientes com doença leve/moderada (10% em ambos os grupos de tratamento) e 957 (90,1%) pacientes com doença grave (90% em ambos os grupos de tratamento). Doença leve/moderada foi definida como SaO<sub>2</sub> > 94% e frequência respiratória < 24 incursões/minutos sem administração suplementar de oxigênio; doença grave foi definida como SpO<sub>2</sub> ≤ 94% em ar ambiente, uma frequência respiratória ≥ 24 incursões//minutos, a 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 de raça caucasiana; 21% eram de raça negra e 13% eram de raça asiática. 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. Numa análise realizada após todos os pacientes serem seguidos por 14 dias, o tempo de recuperação mediano na população geral 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). Foram observadas diferenças relevantes nos resultados dos dois braços.

Entre os pacientes com doença leve/moderada na inclusão do estudo (n=105), a mediana do tempo de recuperação foi de 5 dias nos grupos de rendesivir e placebo (razão de taxa de recuperação 1,22 [IC de 95%: 0,82-1,81]); 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 1,46; [IC de 95%, 0,71-2,97].

Entre os pacientes com doença grave na inclusão do estudo (n=957), a mediana do tempo de recuperação foi de 11 dias no grupo de rendesivir e de 18 dias no grupo do placebo (razão de taxa de recuperação 1,31 [IC de 95%: 1,12–1,52]; p<0,001; Tabela 1); 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 1,56; [IC de 95%, 1,24-1,95].

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, 1,54; [IC de 95%, 1,25-1,91], p<0,001).

No geral, a mortalidade no dia 29 foi de 11% para o grupo de rendesivir e 15% para o grupo placebo (razão de risco, 0,73; [IC de 95% 0,52- 1,02; p = 0,068). 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<sup>a</sup> 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	4,0	12,7	21,2	20,4	21,9	19,3

	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)
Razão de risco <sup>b</sup> (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)	

ECMO – oxigenação por membrana extracorpórea

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.

### QT

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

### População pediátrica

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

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

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

### 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.

### 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% (EC<sub>50</sub>) de 9,9 nM após 48 horas de tratamento. Os valores de EC<sub>50</sub> 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 infectadas com o vírus sincicial respiratório (*respiratory syncytial virus*, VSR). Foram observados valores de EC<sub>50</sub> 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 nas células epiteliais brônquicas humanas normais.

### Resistência

A determinação do perfil de resistência a rendesivir em culturas celulares utilizando o vírus responsável pela hepatite murina CoV de roedores identificou 2 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.

O desenvolvimento de resistência do SARS-CoV-2 ao rendesivir em culturas celulares não foi avaliado até o momento. Não estão disponíveis dados clínicos sobre o desenvolvimento de resistência do SARS-CoV-2 ao rendesivir.

### **Propriedades farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas de rendesivir foram estudadas em voluntários saudáveis. Não há dados farmacocinéticos disponíveis de 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 88% às proteínas plasmáticas humanas. A ligação às proteínas de GS-441524 foi baixa (2% ligado) em plasma humano. Após uma dose única de 150 mg de [<sup>14</sup>C]-rendesivir em indivíduos saudáveis, a razão da radioatividade de <sup>14</sup>C 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. A clivagem do fosforamidoato 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. O estudo do balanço de massa em seres humanos também indica a presença de um metabólito principal atualmente não identificado (M27) no plasma.

### Eliminação

Após uma dose única IV de 150 mg de [<sup>14</sup>C]-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 em populações especiais

#### *Sexo, raça e idade*

As diferenças farmacocinéticas em termos de sexo, raça e idade não foram avaliadas.

#### *Pacientes pediátricos*

A farmacocinética em pacientes pediátricos não foi avaliada.

#### *Comprometimento renal*

A farmacocinética de rendesivir e GS-441524 em pacientes com comprometimento renal não foi avaliada. O rendesivir não é eliminado de forma inalterada na urina de maneira substancial, mas o seu principal metabólito GS-441524 é eliminado por via renal e os níveis de metabólito no plasma podem teoricamente aumentar em pacientes com função renal diminuída. O excipiente éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina é eliminado por via renal e acumula-se em pacientes com função renal diminuída. Veklury® não deve ser utilizado em pacientes com Taxa de Filtração Glomerular TFG<sub>e</sub> < 30 mL/min.

#### *Comprometimento hepático*

A farmacocinética de rendesivir e GS-441524 em pacientes com comprometimento hepático não foi avaliada. Desconhece-se a função do fígado no metabolismo de rendesivir.

#### *Interações*

O potencial de interação de rendesivir como objeto da ação não foi estudado em relação à inibição da via hidrolítica (esterase). O risco de interação clinicamente relevante é desconhecido.

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*. Contudo, rendesivir pode inibir transitoriamente o CYP2B6, 2C8, 2C9 e 2D6 no primeiro dia de administração. A relevância clínica desta inibição não foi estudada. O potencial de inibição tempo-dependente das enzimas CYP450 pelo rendesivir não foi estudado.

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 UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 pelo rendesivir ou os seus metabólitos GS-441524 e GS-704277.

O rendesivir inibiu OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (ver item 6. Interações medicamentosas). Não há dados disponíveis sobre a inibição de OAT1, OAT3 ou OCT2 pelo rendesivir.

Em concentrações fisiologicamente relevantes, rendesivir e os seus metabólitos não inibiram a gpP nem 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 (rato a 3 mg/kg/dia) a exposição em seres humanos com a dose humana recomendada (DHR). Foi demonstrada a presença de um metabólito principal não identificado

(M27) no plasma humano ((ver item 3. Características farmacológicas). A exposição de M27 em macacos-rhesus e ratos não é conhecida. Portanto, é possível que os estudos em animais não forneçam informações sobre os potenciais riscos associados a este metabólito.

#### *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 dose humana recomendada (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 dose humana recomendada (DHR).

Desconhece-se se o análogo nucleosídeo trifosfato ativo GS-443902 e o metabólito principal humano não identificado M27 se formam em ratos e coelhos. Portanto, é possível que os estudos de toxicidade reprodutiva não forneçam informações sobre os potenciais riscos associados a estes metabólitos.

## **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. Caso ocorram sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, descontinue imediatamente a administração de rendesivir e inicie o tratamento apropriado.

### Elevação das transaminases

Foram observadas elevações das transaminases nos ensaios clínicos com rendesivir, incluindo em voluntários saudáveis e pacientes com COVID-19. A função hepática deve ser determinada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com Veklury®, devendo também ser monitorada durante a administração conforme clinicamente apropriado. Não foram realizados estudos clínicos com rendesivir em pacientes com insuficiência hepática. Veklury® apenas deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática se o potencial benefício superar o potencial risco.

- Veklury® não deve ser iniciado em pacientes com alanina aminotransferase (ALT) inicial  $\geq 5$  vezes o limite superior do valor da normalidade.
- Veklury® deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam:
  - ALT  $\geq 5$  vezes o limite superior do valor da normalidade durante o tratamento com rendesivir. Veklury® poderá ser reiniciado quando a ALT for  $< 5$  vezes o limite superior do valor da normalidade.
  - 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 itens 3. Características farmacológicas e 9. Reações adversas).

#### Insuficiência renal

Em estudos em animais com ratos e macacos, foi observada toxicidade renal grave (ver item 3. Características farmacológicas). 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 pacientes antes de se iniciar o tratamento com Veklury® e enquanto estiverem utilizando o rendesivir, conforme clinicamente apropriado. Veklury® não deve ser administrado em pacientes com TFGe  $< 30$  ml/min.

#### Excipientes

Veklury® contém éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina, que é eliminado por via renal e se acumula em pacientes com função renal diminuída, o que poderá potencialmente afetar de forma adversa a função renal. Portanto, Veklury® não deve ser administrado em pacientes com TFGe  $< 30$  mL/min (ver itens 3. Características farmacológicas e 8. Posologia e modo de usar).

#### 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

Não existem dados ou os dados existentes sobre a utilização de rendesivir em mulheres grávidas são limitados. Os estudos com animais são insuficientes em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. Características farmacológicas). Veklury® não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que o estado clínico da mulher justifique o tratamento com rendesivir.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

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



#### Amamentação

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

Em estudos com animais, o metabólito análogo de nucleosídeo GS-441524 foi detectado no sangue de filhotes de ratos amamentados por mães às quais se administrou rendesivir. Portanto, pode presumir-se a excreção de rendesivir e/ou metabólitos 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, deve-se tomar uma decisão sobre interromper a amamentação ou descontinuar a terapia com rendesivir, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

#### 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.

#### **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.

#### **Atenção diabéticos, contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos clínicos de interação com rendesivir. O potencial global de interações é atualmente desconhecido; os pacientes devem permanecer sob observação atenta durante os dias de administração de rendesivir. Devido ao antagonismo observado *in vitro*, a utilização concomitante de rendesivir com fosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina não é recomendada.

#### Efeitos de outros medicamentos no rendesivir

*In vitro*, rendesivir é um substrato de esterases em plasma e tecido, enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A4, sendo também substrato dos transportadores polipeptídios de ânions orgânicos 1B1 (*organic anion transporting polypeptides 1B1*, OATP1B1) e dos transportadores da glicoproteína P (gpP).

O potencial de interação de rendesivir com inibidores/indutores da via hidrolítica (esterase) ou de CYP2C8, 2D6 ou 3A4 não foi estudado. Desconhece-se o risco de interação clinicamente relevante. Os inibidores potentes podem resultar numa maior exposição a rendesivir. A utilização de indutores potentes (p. ex. rifampicina) pode diminuir a concentração plasmática de rendesivir e não é recomendada.

A dexametasona está descrita como um indutor moderado de CYP3A e gpP. A indução depende da dose e ocorre após várias doses. Não é provável que a dexametasona tenha um efeito clinicamente significativo no rendesivir na medida em que rendesivir tem uma razão de extração hepática moderada-alta e é utilizado por um curto período no tratamento da COVID-19.

### Efeitos de rendesivir em outros medicamentos

*In vitro*, rendesivir é um inibidor de CYP3A4, OATP1B1 e OATP1B3. A relevância clínica destas interações medicamentosas *in vitro* não foi estabelecida. O rendesivir poderá aumentar transitoriamente a concentração plasmática de medicamentos que são substratos de CYP3A ou OATP 1B1/1B3. Não há dados disponíveis. Contudo, pode sugerir-se que os medicamentos que são substratos de CYP3A4 ou substratos de OATP 1B1/1B3 devam ser administrados pelo menos 2 horas após rendesivir. 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**

A utilização de Veklury® é restrita à instituições de saúde nas quais os pacientes possam ser atentamente monitorados (ver item 5. Advertências e Precauções).

### Posologia

A dose recomendada de Veklury® em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 40 kg é:

Dia 1 – uma dose única de 200 mg de rendesivir, administrada por infusão intravenosa

Dia 2 e seguintes – 100 mg, uma vez por dia, administrada por infusão intravenosa.

A duração total do tratamento deve ser de, pelo menos, 5 dias e não deve ser superior a 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).

#### *Comprometimento renal*

A farmacocinética de rendesivir não foi avaliada em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $\geq 30$  mL/min receberam rendesivir para o tratamento da COVID-19 sem qualquer ajuste posológico. O rendesivir não deve ser usado em pacientes com TFGe  $< 30$  mL/min (ver itens 3. Características farmacológicas e 5. Advertências e Precauções).

#### *Comprometimento hepático*

A farmacocinética de rendesivir não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática. Desconhece-se se o ajuste posológico é apropriado em pacientes com comprometimento hepático (ver itens 3. Características farmacológicas e 5. Advertências e Precauções).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de rendesivir em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso  $< 40$  kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### 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 refrigerador 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.
- 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 sempre recomendado administrar os medicamentos IV imediatamente após a sua preparação, quando possível.

- Utilizando a Tabela 2, determine o volume de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) a ser retirado da bolsa de infusão.

**Tabela 2: 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 2 utilizando uma seringa e agulha de tamanho apropriado.
- Retire o volume necessário de rendesivir pó concentrado para solução para infusão do do frasco de rendesivir utilizando uma seringa de tamanho apropriado conforme a Tabela 2.
- Elimine qualquer solução restante no frasco de rendesivir.
- Transfira o volume necessário de rendesivir pó concentrado 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 (incluindo o eventual tempo antes da diluição nos fluidos de infusão intravenosa).

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

**Tabela 3: Taxa de infusão recomendada - para rendesivir pó para solução para infusão reconstituído e diluído**

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

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 4 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabela 4: Lista de reações adversas**

Frequência	Reação adversa
<i>Distúrbios do sistema imunológico</i>	
Raro	hipersensibilidade
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i>	
Frequente	cefaleia
<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>Complicações de intervenções relacionadas a lesões e intoxicações</i>	
Raro	reação relacionada com a infusão

Descrição de reações adversas selecionadas

*Aumento das transaminases*

Em estudos com voluntários saudáveis, os aumentos na ALT, na aspartato aminotransferase (AST) ou ambas em pacientes que receberam rendesivir foram de grau 1 (10%) ou grau 2 (4%). Num estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com pacientes com COVID-19 (NIAID ACTT-1), a incidência dos eventos adversos não graves, de grau  $\geq 3$ , de aumento dos níveis de aminotransferases, incluindo ALT, AST ou ambas, foi de 4% nos pacientes que receberam rendesivir, comparativamente com 6% nos pacientes que receberam placebo. Num ensaio clínico randomizado, em regime aberto e multicêntrico (estudo GS-US-540-5773) em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave que receberam rendesivir durante 5 dias (n=200) ou 10 dias (n=197), ocorreram alterações laboratoriais, de qualquer grau ( $\geq 1,25 \times$  limite superior do valor da normalidade [*upper limit of normal*, ULN]), de aumento da AST e aumento da ALT em 40% e 42% dos pacientes, respectivamente, que receberam rendesivir. Ocorreram alterações laboratoriais, de grau  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times$  ULN), de aumento da AST e aumento da ALT, ambas em 7% dos pacientes que receberam rendesivir. Num ensaio clínico randomizado, em regime aberto e multicêntrico (estudo GS-US-540-5774) em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada que receberam rendesivir 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 pacientes, respectivamente, que receberam rendesivir e em 33% e 39% dos pacientes, respectivamente, 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 pacientes, respectivamente, que receberam rendesivir e em 6% e 7%, respectivamente, dos pacientes que receberam o tratamento padrão.

#### *Aumento do tempo de protrombina*

Em um estudo clínico (NIAID ACTT-1) de pacientes com COVID-19, a incidência de aumento do tempo de protrombina ou Taxa Padrão Internacional (*International Normalized Ratio* – INR) (predominantemente Grau 1-2) foi maior em indivíduos que receberam rendesivir em comparação com o placebo, sem diferença observada na incidência de eventos hemorrágicos entre os dois grupos. O tempo de protrombina deve ser monitorado durante a administração de rendesivir conforme clinicamente apropriado.

**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

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 MS – 1.0929.0011

Farmacêutico responsável: Denise Sunagawa

CRF-DF 7129

**Fabricado por:**

Jubilant HollisterStier, LLC, Spokane, EUA  
Patheon Manufacturing Services LLC, Greenville, EUA  
Hospira, Inc., McPherson, EUA

**Embalado por:**

Gilead Sciences, Inc., La Verne, EUA  
AndersonBrecon Inc., Rockford, EUA  
(vide cartucho)

**Importado por:**

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda  
Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, 15º andar, Vila São Francisco  
São Paulo - SP  
CNPJ 15.670.288/0001-89

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744

[sac@gilead.com](mailto:sac@gilead.com)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

USO RESTRITO A HOSPITAIS



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/03/2021.**

BR-FEB21-EU-DEC20-CCDSv3