

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Veklury 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

(ver secção 5.1)

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

Tabela 1: Dose recomendada em doentes adultos e pediátricos

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

Tabela 2: Duração do tratamento

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico de remdesivir em doentes com compromisso renal, incluindo doentes submetidos a diálise. No entanto, os dados de segurança em doentes com compromisso renal grave e doença renal terminal (DRT) são limitados (ver secção 4.4) e baseados numa duração do tratamento de 5 dias. A calendarização da administração de remdesivir é realizada sem ter em consideração a diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico de remdesivir em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (Classes A, B e C de Child-Pugh) (ver secção 5.2). No entanto, os dados de segurança em doentes com compromisso hepático grave são limitados e baseiam-se apenas na administração de uma dose única de 100 mg.

População pediátrica

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

População imunocomprometida

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

Modo de administração

Via intravenosa.

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

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

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

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

Volume do saco de perfusão	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

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

Volume do saco de perfusão	Tempo de perfusão	Taxa de perfusão ^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 perfusão poderá ser ajustada com base no volume total a ser perfundido.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade, incluindo reações relacionadas com a perfusão e anafiláticas

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

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

Compromisso renal

Conforme clinicamente apropriado, a TFG_e deve ser determinada nos doentes antes de iniciar o remdesivir e durante a administração deste. Os dados de segurança provenientes de doentes com compromisso renal grave e DRT notificados durante o estudo GS-US-540-5912 foram comparáveis ao perfil de segurança conhecido de remdesivir. No entanto, os dados de segurança são limitados nesta população de doentes. Assim, tendo em consideração a exposição significativamente mais elevada do metabolito GS-441524, os doentes com compromisso renal grave e DRT devem ser monitorizados atentamente quanto à presença de acontecimentos adversos durante o tratamento com remdesivir (ver secção 5.2).

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

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

Doentes imunocomprometidos:

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

Excipientes

Este medicamento contém 212 mg de sódio por cada dose de 100 mg, equivalente a 10,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

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

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos no remdesivir

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

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

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

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

NOTA: estudo de interação realizado em voluntários saudáveis.

Efeitos de remdesivir noutros medicamentos

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de remdesivir em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas). A maioria das exposições ocorreu no segundo, terceiro ou num trimestre desconhecido e os dados disponíveis não indicam qualquer risco.

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva, para exposições do principal metabolito de remdesivir semelhantes às exposições terapêuticas humanas (ver secção 5.3).

Devido à experiência muito limitada, remdesivir 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.

Amamentação

O remdesivir e o seu principal metabolito 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 à fraca 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 do benefício-risco individual.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Resumo tabelado de reações adversas

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

Tabela 6: Lista tabelada de reações adversas

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Raro	hipersensibilidade
Desconhecido	reação anafilática, choque anafilático
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequente	dor de cabeça
<i>Cardiopatias</i>	
Desconhecido	bradicardia sinusal*
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequente	náuseas
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito frequente	aumento das transaminases
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequente	erupção cutânea
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Muito frequente	tempo de protrombina prolongado
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	
Raro	reação relacionada com a perfusão

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Aumento das transaminases

Em estudos com voluntários saudáveis, os aumentos na alanina aminotransferase (ALT), na aspartato aminotransferase (AST) ou em ambas, em indivíduos que receberam remdesivir, foram de 1,25 a 2,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) (10%) ou 2,5 a 5 vezes o LSN (4%). Em estudos clínicos de doentes com COVID-19, a incidência de aumento das transaminases foi similar em doentes tratados com remdesivir em comparação com placebo ou com tratamento padrão.

Tempo de protrombina prolongado

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

Doentes com compromisso renal

No estudo GS-US-540-5912, 163 doentes hospitalizados com COVID-19 confirmada e lesão renal aguda, doença renal crónica ou DRT sujeitos a hemodiálise receberam remdesivir durante até 5 dias (ver secções 4.4 e 5.2). Os dados de segurança provenientes destes doentes foram comparáveis ao perfil de segurança conhecido de remdesivir. Neste mesmo estudo, a incidência de aumento do tempo de protrombina ou INR foi mais elevada em doentes tratados com remdesivir em comparação com placebo, sem qualquer diferença observada na incidência de acontecimentos de hemorragia entre os dois grupos (ver secção 5.1).

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Remdesivir é um pró-fármaco do nucleotídeo de adenosina que é metabolizado nas células hospedeiras para formar o metabolito nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo. Remdesivir trifosfato atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP para a incorporação em cadeias de RNA nascentes por parte da RNA polimerase dependente de RNA do SARS-CoV-2, o que resulta no atraso da terminação da cadeia durante a replicação do RNA viral. Como mecanismo adicional, o trifosfato de remdesivir 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 remdesivir 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

Remdesivir exibiu atividade *in vitro* contra um isolado clínico de SARS-CoV-2 em células epiteliais primárias das vias respiratórias humanas com uma concentração eficaz a 50% (EC₅₀) de 9,9 nM após 48 horas de tratamento. Remdesivir inibiu a replicação de SARS-CoV-2 nas linhas celulares epiteliais de pulmão humano contínuas Calu-3 e A549-hACE2 com valores de EC₅₀ de 280 nM após 72 horas de tratamento e de 115 nM após 48 horas de tratamento, respectivamente. Os valores de EC₅₀ de remdesivir contra o SARS-CoV-2 em células Vero foi de 137 nM às 24 horas e de 750 nM às 48 horas pós-tratamento.

A atividade antiviral de remdesivir foi antagonizada por fosfato de cloroquina de forma dependente da dose quando os dois medicamentos foram co-incubados em concentrações clinicamente relevantes em células HEP-2 infetadas com o vírus sincicial respiratório (*respiratory syncytial virus*, RSV). Foram observados valores de EC₅₀ de remdesivir mais elevados com o aumento das concentrações de fosfato de cloroquina. O aumento das concentrações de fosfato de cloroquina diminuiu a formação de trifosfato de remdesivir em células epiteliais brônquicas humanas normais, A549-hACE2 e HEP-2.

Com base em testes *in vitro*, o remdesivir manteve atividade antiviral similar (valores da alteração na EC₅₀ abaixo do limiar de alteração de suscetibilidade *in vitro* de 2,8 vezes) contra isolados clínicos de variantes de SARS-CoV-2 em comparação com um isolado de SARS-CoV-2 de uma linhagem anterior (linhagem A), incluindo variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Épsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) e Ômicron (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, XBB e XBB.1.5). Para estas variantes, os valores da alteração na EC₅₀ variaram entre 0,2 e 2,3 vezes em comparação com um isolado de SARS-CoV-2 de uma linhagem anterior (linhagem A).

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionados isolados de SARS-CoV-2 com suscetibilidade reduzida a remdesivir em cultura celular. Numa seleção com GS-441524, o nucleósido precursor de remdesivir, surgiram *pools* de vírus a expressar combinações de substituições de aminoácidos em V166A, N198S, S759A, V792I, C799F e C799R na 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 mutagenese direcionada no local, foi observada uma suscetibilidade 1,7 a 3,5 vezes menor a

remdesivir. Numa segunda seleção com remdesivir, utilizando um isolado de SARS-CoV-2 que contém a substituição P323L na polimerase viral, surgiu uma única substituição de aminoácido em V166L. Os vírus recombinantes com substituições em P323L apenas ou P323L+V166L em combinação exibiram alterações de 1,3 e 1,5 vezes na suscetibilidade a remdesivir, respetivamente.

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

Em ensaios clínicos

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

No estudo GS-US-540-5773, em 19 doentes tratados com remdesivir que tinham os dados de sequenciação disponíveis no início do estudo e após o início do estudo, foram observadas substituições na RNA polimerase dependente de RNA viral (nsp12) em 4 doentes. As substituições T76I, A526V, A554V e C697F não foram associadas a resistência ao remdesivir (alteração na suscetibilidade $\leq 1,45$ vezes). O efeito da substituição E665K na suscetibilidade ao remdesivir não pôde ser determinado devido a falta de replicação.

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

No estudo GS-US-540-5912, em 60 doentes com dados de sequenciação disponíveis no início do estudo e após o início do estudo, surgiram substituições na RNA polimerase dependente de RNA viral em 8 doentes tratados com remdesivir. Em 4 doentes tratados com remdesivir, surgiram substituições na RNA polimerase dependente de RNA (M794I, C799F ou E136V) e foram associadas a suscetibilidade reduzida ao remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ vezes). Nenhuma substituição adicional na RNA polimerase dependente de RNA detetada em doentes tratados com remdesivir foi associada a resistência ao remdesivir.

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

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio clínico em doentes com COVID-19

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

Um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo avaliou a administração de 200 mg de remdesivir uma vez por dia durante 1 dia seguido de 100 mg de remdesivir uma vez por dia durante um período de até 9 dias (durante um total de até 10 dias de terapêutica administrada por via intravenosa) em doentes adultos hospitalizados com COVID-19 com evidência de envolvimento do trato respiratório inferior. O ensaio incluiu 1.062 doentes hospitalizados: 159 (15%) doentes com doença ligeira/moderada (15% em ambos os grupos de tratamento) e 903 (85%) doentes com doença grave (85% em ambos os grupos de tratamento). A doença ligeira/moderada foi definida como SpO₂ > 94% e taxa respiratória < 24 respirações/minuto sem administração suplementar de oxigénio; a doença grave foi definida como SpO₂ ≤ 94% em ar ambiente, uma taxa respiratória ≥ 24 respirações/min e uma necessidade de oxigénio ou de ventilação artificial. Um total de 285 doentes (26,8%) (n=131 receberam remdesivir) estiveram sob ventilação artificial/oxigenação por membrana extracorporal (ECMO). Os doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1, estratificados por gravidade da doença no momento da inclusão, para receberem remdesivir (n=541) ou placebo (n=521), mais tratamento padrão.

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

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

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

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

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

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

A mortalidade aos 29 dias na população global foi de 11,6% para o grupo de remdesivir vs. 15,4% para o grupo de placebo (razão de risco, 0,73; [IC de 95%: 0,52 a 1,03]; $p=0,07$). A Tabela 7 apresenta uma análise *post hoc* da mortalidade aos 29 dias segundo a escala ordinal.

Tabela 7: Resultados de mortalidade aos 29 dias segundo a escala ordinal^a no início do estudo — NIAID ACTT-1

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

a Análise não pré-especificada.

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

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

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

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

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

Um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo e multicêntrico para avaliar o tratamento com remdesivir em contexto de ambulatório em 562 doentes incluindo 8 adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e pesando, pelo menos, 40 kg) com COVID-19 confirmada e, pelo menos, um fator de risco de progressão da doença para hospitalização. Os fatores de risco de progressão da doença foram: idade ≥ 60 anos, doença pulmonar crónica, hipertensão, doença cardiovascular ou cerebrovascular, diabetes *mellitus*, obesidade, estado imunocomprometido, doença renal crónica ligeira ou moderada, doença hepática crónica, neoplasia atual ou doença de células falciformes. Os doentes vacinados foram excluídos do estudo.

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

No início do estudo, a idade média era de 50 anos (com 30% dos doentes com idade igual ou superior a 60); 52% eram do sexo masculino, 80% eram caucasianos, 8% eram negros, 2% eram asiáticos, 44% eram hispânicos ou latinos; o índice de massa corporal mediano era de 30,7 kg/m². As comorbilidades 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 remdesivir e de placebo. A análise exploratória *post hoc* de amostras de biomarcadores opcionais mostrou que 14,8% dos doentes apresentavam serologia positiva no início do estudo e 37,7% apresentavam serologia negativa (47,5% não consentiram a recolha de biomarcadores opcionais).

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

Estudo GS-US-540-5912 em doentes com COVID-19 e compromisso renal

Um estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo (estudo GS-US-540-5912) avaliou remdesivir 200 mg uma vez por dia durante 1 dia seguido de remdesivir 100 mg uma vez por dia durante 4 dias (durante um total de até 5 dias de terapêutica administrada por via intravenosa) em 243 doentes adultos hospitalizados com COVID-19 confirmada e compromisso renal. O ensaio incluiu 90 doentes (37%) com LRA (definida como um aumento de 50% na creatinina sérica num período de 48 horas que se manteve durante ≥ 6 horas apesar dos cuidados de suporte), 64 doentes (26%) com DRC (TFGe < 30 ml/minuto) e 89 doentes (37%) com DRT (TFGe < 15 ml/minuto) que necessitavam hemodiálise. Os doentes foram aleatorizados numa proporção 2:1, estratificados por DRT, necessidade de oxigénio de alto fluxo e região (EUA vs. fora dos EUA), para receber remdesivir ($n=163$) ou placebo ($n=80$), mais o tratamento padrão.

No início do estudo, a idade média era de 69 anos (tendo 62% dos doentes idade igual ou superior a 65); 57% dos doentes eram do sexo masculino, 67% eram caucasianos, 26% eram negros e 3% eram asiáticos. Os fatores de risco no início do estudo mais frequentes eram hipertensão (89%), diabetes *mellitus* (79%) e doença cardiovascular ou cerebrovascular (51%); a distribuição de fatores de risco era similar entre os dois grupos de tratamento. No início do estudo, um total de 45 doentes (19%) estava a receber oxigénio de alto fluxo, 144 (59%) estavam a receber oxigénio de baixo fluxo e 54 (22%) estavam em ar ambiente; nenhum doente estava ligado a ventilação artificial invasiva (VAI). Um total de 182 doentes (75%) não estava em terapêutica de substituição renal e 31 doentes (13%) tinham recebido uma vacina contra a COVID-19. O estudo encerrou prematuramente devido a problemas de exequibilidade e apresentou potência insuficiente para avaliar parâmetros de avaliação da eficácia primários (morte por todas as causas ou VAI até ao dia 29) e secundários devido ao recrutamento de doentes mais baixo do que o previsto.

QT

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

População pediátrica

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

O remdesivir liga-se aproximadamente em 93% às proteínas plasmáticas humanas (dados *ex-vivo*) com a fração livre a variar entre 6,4% e 7,4%. A ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 a 10 μ M, sem evidência de saturação da ligação de remdesivir. Após uma dose única de 150 mg de [14 C]-remdesivir em indivíduos saudáveis, a razão da radioatividade de 14 C entre o sangue e

o plasma foi de aproximadamente 0,68 aos 15 minutos após o início da perfusão, tendo aumentado ao longo do tempo alcançando uma razão de 1,0 após 5 horas, indicando uma distribuição diferencial de remdesivir e dos respetivos metabolitos para o plasma ou para componentes celulares do sangue.

Biotransformação

O remdesivir é metabolizado extensivamente gerando o análogo nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo GS-443902 (formado no interior das células). A via de ativação metabólica envolve hidrólise por esterases, que originam a formação do metabolito intermediário GS-704277. No fígado, a carboxilesterase 1 e a catépsina A são as esterases responsáveis por 80% e 10% do metabolismo do remdesivir, respetivamente. A clivagem do fosforamidato seguida de fosforilação forma o trifosfato ativo GS-443902. A desfosforilação de todos os metabolitos fosforilados por resultar na formação do metabolito nucleosídeo GS-441524 que não é refosforilado de modo eficiente. A decianização do remdesivir e/ou dos seus metabolitos, seguida pela subsequente conversão mediada pela rodanase, gera aniões tiocianato. Constatou-se que os níveis de tiocianato detetados após a administração de 100 mg e 200 mg de remdesivir estavam significativamente abaixo dos níveis endógenos no plasma humano.

Eliminação

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

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

As exposições farmacocinéticas para o remdesivir e seus metabolitos em adultos com COVID-19 são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros farmacocinéticos de doses múltiplas^a de remdesivir e dos seus metabolitos (GS-441524 e GS-704277) após administração IV de 100 mg de remdesivir a adultos com COVID-19

Parâmetros Médios ^b (IC de 95%)	Remdesivir	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 detetável (24 horas após a dose)

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

b. Estimativas das médias geométricas

Outras populações especiais

Sexo, raça e idade

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

Gravidez

No estudo CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), as médias das exposições (AUC_{τ} , C_{\max} e C_{τ}) de remdesivir e respectivos metabolitos (GS-441524 e GS-704277) foram comparáveis entre mulheres grávidas e mulheres não grávidas com potencial para engravidar.

Doentes pediátricos

Foram utilizados modelos de farmacocinética populacional para o remdesivir e os respectivos metabolitos circulantes (GS-704277 e GS-441524), desenvolvidos recorrendo a dados agrupados provenientes de estudos em indivíduos saudáveis e em doentes adultos e pediátricos com COVID-19, com vista a prever as exposições farmacocinéticas em 50 doentes pediátricos com idade ≥ 28 dias e < 18 anos e peso ≥ 3 kg (estudo GS-US-540-5823) (Tabela 9). As médias geométricas das exposições (AUC_{τ} , C_{\max} e C_{τ}) para estes doentes com as doses administradas foram mais elevadas para remdesivir (44% a 147%), GS-441524 (-21% a 25%) e GS-704277 (7% a 91%) em comparação com as observadas em doentes adultos hospitalizados com COVID-19. Os aumentos não foram considerados clinicamente significativos.

Tabela 9: Estimativa dos parâmetros farmacocinéticos^a de estado estacionário de remdesivir plasmático, GS-441524 e GS-704277 em doentes pediátricos e em doentes adultos hospitalizados com COVID-19

Parâmetros Médios ^b	Doentes pediátricos					Doentes adultos hospitalizados (N=277)
	Coorte 1	Coorte 8	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	
	12 to <18 anos e pesando ≥ 40 kg (N=12)	<12 anos e pesando ≥ 40 kg (N=5)	28 dias a <18 anos e pesando 20 a <40 kg (N=12)	28 dias a <18 anos e pesando 12 a <20 kg (N=11)	28 dias a <18 anos e pesando 3 a <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C_{\max} (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC_{τ} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C_{\max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC_{τ} (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C_{τ} (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_{τ} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

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

b Estimativas das médias geométricas.

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

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

Compromisso renal

A farmacocinética de remdesivir e respectivos metabolitos (GS-441524 e GS-704277) e do excipiente SBECD foi avaliada em indivíduos saudáveis, indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-89 ml/minuto), moderado (TFGe 30-59 ml/minuto), grave (TFGe 15-29 ml/minuto), ou com DRT (TFGe < 15 ml/minuto) submetidos a hemodiálise ou não submetidos a hemodiálise após uma dose única de até 100 mg de remdesivir (Tabela 10); e num estudo de fase 3 em doentes com COVID-19 com função renal gravemente reduzida (TFGe < 30 ml/minuto) a receber remdesivir 200 mg no dia 1 seguido de 100 mg desde o dia 2 até ao dia 5 (Tabela 11).

As exposições farmacocinéticas de remdesivir não foram afetadas pela função renal nem pela calendarização da administração de remdesivir próximo da diálise. As exposições de GS-704277, GS-441524 e SBECD foram até 2,8; 7,9 e 26 vezes mais elevadas, respetivamente, nos indivíduos

com compromisso renal do que nos indivíduos com função renal normal, o que não é considerado clinicamente significativo com base em dados de segurança limitados disponíveis. Não é necessário qualquer ajuste posológico de remdesivir em doentes com compromisso renal, incluindo doentes submetidos a diálise.

Tabela 10: Comparação estatística de parâmetros farmacocinéticos^a de dose única de remdesivir e metabolitos (GS-441524 e GS-704277) entre indivíduos adultos com função renal reduzida^b (compromisso renal ligeiro, moderado, grave e DRT) e indivíduos adultos^a com função renal normal

Razão das GLSM ^c (IC de 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
Remdesivir						
C _{máx.} (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)
GS-441524						
C _{máx.} (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 _{máx.} (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 = médias geométricas dos mínimos quadrados (*geometric least-squares mean*)

a As exposições foram calculadas utilizando uma análise não compartimental proveniente de um estudo de compromisso renal de fase 1 dedicado GS-US-540-9015; foram administradas doses únicas de até 100 mg; para cada indivíduo com compromisso renal foi recrutado um indivíduo adulto correspondente com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²), do mesmo sexo, com índice de massa corporal ((IMC) ($\pm 20\%$)) e idade (± 10 anos) similares

Os indivíduos com função renal reduzida e os indivíduos adultos com função renal normal correspondentes receberam a mesma dose de remdesivir

b A TFGe foi calculada utilizando a equação da Modificação da Dieta na Doença Renal e reportada em ml/min/1,73 m²

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

d AUC_{0-72 h} para indivíduos submetidos a hemodiálise

Tabela 11: Parâmetros farmacocinéticos^a de remdesivir e metabolitos (GS-441524 e GS-704277) após administração IV de remdesivir (200 mg no dia 1 seguido de 100 mg por dia nos dias 2-5) em adultos com COVID-19 e função renal gravemente reduzida (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²)

Parâmetro médio ^b (percentil 5, 95)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{máx.} (ng/ml)	3850 (1530, 8720)	703 (343, 1250)	378 (127, 959)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2950 (1390, 8370)	15400 (7220, 27900)	1540 (767, 3880)

a Estimativas de farmacocinética da população para perfusão IV de 30 minutos de remdesivir durante 5 dias (estudo GS-US-540-5912, n=90).

b Cálculos de médias geométricas.

Compromisso hepático

A farmacocinética de remdesivir e dos respetivos metabolitos (GS-441524 e GS-704277) foi avaliada em indivíduos saudáveis e em indivíduos com compromisso hepático moderado ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh) após uma dose única de 100 mg de remdesivir. Em comparação com indivíduos com função hepática normal, as exposições médias (AUC_{inf}, C_{máx.}) de remdesivir e GS-704277 foram comparáveis no compromisso hepático moderado e até 2,4 vezes mais elevadas no compromisso hepático grave; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente significativo.

Hospitalização

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

Interações

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

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

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

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

Remdesivir inibiu OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (ver secção 4.5).

Em concentrações fisiologicamente relevantes, remdesivir e os seus metabolitos não inibiram a gp-P nem BCRP *in vitro*.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

Após a administração intravenosa (bolus lento) de remdesivir em macacos-rhesus e ratos, ocorreu toxicidade renal grave após curtas durações de tratamento. Em macacos-rhesus macho, a administração a níveis posológicos de 5, 10 e 20 mg/kg/dia durante 7 dias resultou, em todos os níveis de dose, no aumento do azoto ureico médio e no aumento da creatinina média, atrofia tubular renal, basofilia e cilindros, bem como uma morte não planeada de um animal ao nível de dose 20 mg/kg/dia. Em ratos, a administração a níveis posológicos >3 mg/kg/dia durante períodos até 4 semanas resultou

em evidências indicativas de lesão e/ou disfunção renal. As exposições sistêmicas (AUC) ao metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) foram 0,1 vezes (macacos a 5 mg/kg/dia) e 0,3 vezes (ratos a 3 mg/kg/dia) a exposição em seres humanos após a administração intravenosa com a dose humana recomendada (DHR).

Carcinogénese

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

Mutagénese

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

Toxicidade reprodutiva

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados

4 anos

Solução para perfusão reconstituída e diluída

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Apresentação: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Preparação da solução para perfusão de remdesivir

Reconstituição

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

- Reconstitua aseticamente remdesivir pó para concentrado para solução para perfusão através da adição de 19 ml de água estéril para preparações injetáveis utilizando uma seringa e agulha de tamanho adequado, por cada frasco para injetáveis, e insira a agulha no centro da rolha do frasco para injetáveis.
 - Elimine o frasco para injetáveis se o vácuo não puxar a água estéril para preparações injetáveis para dentro do frasco para injetáveis.
- Utilize apenas **água estéril** para preparações injetáveis para reconstituir o pó de remdesivir.
- Agite imediatamente o frasco para injetáveis durante 30 segundos.
- Deixe o conteúdo do frasco para injetáveis assentar durante 2 a 3 minutos. O resultado deve ser uma solução transparente.
- Se o conteúdo do frasco para injetáveis não estiver completamente dissolvido, agite o frasco para injetáveis novamente durante 30 segundos e deixe o conteúdo assentar durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimento conforme necessário até que o conteúdo do frasco para injetáveis esteja completamente dissolvido.
- Inspeccione o frasco para injetáveis para garantir que o fecho do recipiente não tem defeitos e que a solução não tem partículas.
- Dilua imediatamente após a reconstituição.

Diluição

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

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

- Utilizando a Tabela 12, determine o volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) a ser retirado do saco de perfusão.

Tabela 12: Instruções recomendadas para a diluição - remdesivir pó para concentrado para solução para perfusão reconstituído

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

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

- Retire e elimine o volume necessário de cloreto de sódio a 9 mg/ml do saco utilizando uma seringa e agulha de tamanho apropriado conforme a Tabela 12.
- Retire o volume necessário de remdesivir reconstituído utilizando uma seringa de tamanho apropriado conforme a Tabela 12. Elimine qualquer porção não utilizada restante no frasco para injetáveis de remdesivir.
- Transfira o volume necessário de remdesivir reconstituído para o saco de perfusão selecionado.
- Inverta suavemente o saco 20 vezes para misturar a solução no saco. Não agite.
- A solução preparada é estável durante 24 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou 48 horas no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.

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

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

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

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/20/1459/002

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

Data da primeira autorização: 03 de julho de 2020

Data da última renovação: 12 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2023

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