

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține remdesivir 100 mg. După reconstituire, fiecare flacon conține remdesivir 5 mg/ml soluție.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține betadex sulfobutil eter de sodiu 3 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).
Pulbere de culoare albă spre aproape albă până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Veklury este indicat în tratamentul infecției cu coronavirus 2019 (COVID-19) la:

- adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani și cu greutatea de cel puțin 40 kg) cu pneumonie care necesită oxigenoterapie (cu flux de oxigen scăzut sau crescut sau alte forme de suport ventilator neinvaziv, la începutul tratamentului) (vezi pct. 5.1).
- adulți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienții trebuie să fie monitorizați atunci când li se administrează remdesivir (vezi pct. 4.4).

Pacienții cărora li se administrează remdesivir în ambulator trebuie monitorizați conform protocolului terapeutic local. A se utiliza în condițiile pentru care tratamentul reacțiilor severe de hipersensibilitate, inclusiv șocul anafilactic, este posibil.

Doze

Doza recomandată de remdesivir la adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani și cu greutatea de cel puțin 40 kg):

- Ziua 1 – o doză unică de încărcare de remdesivir 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă
- Începând cu ziua 2 – doze de 100 mg, administrate o dată pe zi prin perfuzie intravenoasă.

Durata tratamentului

Pacienții adulți și adolescenți cu pneumonie care necesită oxigenoterapie (cu flux de oxigen scăzut sau crescut sau alte forme de suport ventilator neinvaziv, la începutul tratamentului):

- Durata totală a tratamentului trebuie să fie de minim 5 zile și maxim 10 zile.

Pacienții adulți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19:

- Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor,
- Durata totală a tratamentului trebuie să fie de 3 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica remdesivirului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență renală. Pacienților cu RFG_e ≥ 30 ml/minut li s-a administrat remdesivir pentru tratamentul COVID-19, fără ajustarea dozei de remdesivir. Remdesivirul nu este recomandat pacienților cu RFG_e < 30 ml/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica remdesivirului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se cunoaște dacă ajustarea dozei este adecvată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea remdesivirului la copii cu vârsta sub 12 ani și cu o greutate corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Persoane imunocompromise

Siguranța și eficacitatea remdesivir la pacienții imunocompromiși nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile doar date limitate (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Remdesivirul este destinat administrării numai prin perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluarea ulterioară.

Nu trebuie administrat ca injecție intramusculară (i.m.).

Pentru instrucțiunile de reconstituire și diluare ale medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Tabelul 1: Viteza de perfuzare recomandată – pentru remdesivir pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, reconstituit și diluat

Volumul pungii de perfuzie	Durata de perfuzare	Viteza de perfuzare
250 ml	30 minute	8,33 ml/minut
	60 minute	4,17 ml/minut
	120 minute	2,08 ml/minut
100 ml	30 minute	3,33 ml/minut
	60 minute	1,67 ml/minut
	120 minute	0,83 ml/minut

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții asociate perfuziei și reacții anafilactice

Au fost observate reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții asociate perfuziei și reacții anafilactice, în timpul și după administrarea remdesivirului. Semnele și simptomele pot include hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, tahicardie, bradicardie, hipoxie, febră, dispnee, wheezing, angioedem, erupție cutanată tranzitorie, greață, vărsături, diaforeză și frisoane. Pot fi avute în vedere viteze scăzute de perfuzare, cu un timp maxim al perfuziei de până la 120 minute, pentru a preveni aceste semne și simptome. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și ulterior administrării de remdesivir, după cum este adecvat din punct de vedere clinic. Pacienții cărora li se administrează remdesivir în ambulator trebuie monitorizați ulterior administrării conform protocolului terapeutic local. Dacă apar semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificative clinic, se oprește imediat administrarea remdesivirului și se inițiază tratamentul corespunzător.

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

În studiile clinice cu remdesivir, au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, inclusiv la voluntarii sănătoși și la pacienții cu COVID-19. Funcția hepatică trebuie determinată pentru toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu remdesivir și trebuie monitorizată în timpul tratamentului, după cum este adecvat din punct de vedere clinic. Nu au fost efectuate studii clinice cu remdesivir la pacienții cu insuficiență hepatică. Remdesivirul trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

- Administrarea de remdesivir nu trebuie inițiată la pacienții cu valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT) ≥ 5 ori limita superioară a valorilor normale la momentul inițial.
- Tratamentul cu remdesivir trebuie oprit la pacienții care dezvoltă:
 - Valori serice ale ALT ≥ 5 ori limita superioară a valorilor normale în timpul tratamentului cu remdesivir. Tratamentul poate fi reinițiat atunci când ALT este < 5 ori limita superioară a valorilor normale.
SAU
 - Creștere a valorilor serice ale ALT însoțită de semne sau simptome de inflamație hepatică sau valori în creștere ale bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau raportului normalizat internațional (INR) (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Insuficiență renală

În studiile la animale, efectuate la șobolan și maimuță, s-a observat toxicitate renală severă (vezi pct. 5.3). Mecanismul acestei toxicități renale nu este înțeles pe deplin. Nu se poate exclude o relevanță pentru oameni.

Valoarea RFG_e trebuie determinată pentru toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu remdesivir și în timpul tratamentului, după cum este adecvat din punct de vedere clinic. Remdesivirul nu trebuie utilizat la pacienți cu RFG_e < 30 ml/minut.

Risc de activitate antivirală redusă atunci când este administrat în asociere cu clorochină sau hidroxiclorochină

Nu se recomandă administrarea concomitentă de remdesivir și fosfat de clorochină sau sulfat de hidroxiclorochină, pe baza datelor *in vitro*, care evidențiază un efect antagonist al clorochinei asupra activării metabolice intracelulare și activității antivirale a remdesivirului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Pacienți imunocompromiși:

Nu este clar dacă durata tratamentului de trei zile este suficientă pentru eliminarea virusului la pacienții imunocompromiși, unde apare excreție virală prelungită. Există riscul potențial de dezvoltare a rezistenței. Sunt disponibile doar date limitate.

Status serologic inițial:

În prezent nu există date disponibile privind eficacitatea și siguranța remdesivir în conformitate cu statusul serologic inițial.

Excipienți

Veklury conține betadex sulfobutil eter de sodiu, care se elimină pe cale renală și se acumulează la pacienții cu funcție renală diminuată, ceea ce poate afecta negativ funcția renală. Prin urmare, Veklury nu trebuie utilizat la pacienți cu RFG_e < 30 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu remdesivir. Potențialul general de interacțiuni nu este cunoscut în prezent; pacienții trebuie să rămână sub monitorizare atentă în cursul zilelor în care se administrează remdesivir. Din cauza antagonismului observat *in vitro*, nu se recomandă administrarea concomitentă de remdesivir și fosfat de clorochină sau sulfat de hidroxiclorochină.

Efectele altor medicamente asupra remdesivirului

In vitro, remdesivirul este un substrat al esterazelor plasmaticice și tisulare, al enzimelor metabolizante de medicamente CYP2C8, CYP2D6 și CYP3A4 și este un substrat al polipeptidelor transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și al glicoproteinei P (gp-P) cu rol de transportor.

Potențialul de interacțiune a remdesivirului cu inhibitorii/inductorii căii hidrolitice (esterază) sau ai CYP2C8, 2D6 sau 3A4 nu a fost studiat. Riscul de interacțiune relevantă clinic nu este cunoscut. Inhibitorii puternici pot duce la creșterea expunerii la remdesivir. Utilizarea inductorilor puternici (de exemplu, rifampicină) poate scădea concentrațiile plasmaticice de remdesivir și nu este recomandată.

Dexametazona este raportată ca fiind un inductor moderat al CYP3A și gp-P. Inducerea este dependentă de doză și are loc după administrarea de doze repetate. Este puțin probabil ca dexametazona să aibă un efect semnificativ clinic asupra remdesivirului, deoarece remdesivirul are un raport de extracție hepatică moderat-crescut și este utilizat pentru o durată scurtă de timp în tratamentul COVID-19.

Efectul remdesivirului asupra altor medicamente

In vitro, remdesivirul este un inhibitor slab al CYP3A4, OATP1B1 și OATP1B3. Relevanța clinică a acestor interacțiuni medicamentoase *in vitro* nu a fost stabilită. Remdesivirul poate crește temporar concentrațiile plasmaticice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A sau OATP 1B1/1B3. Nu

sunt disponibile date, dar se poate sugera că medicamentele care sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 sau substraturi sensibile ale OATP 1B1/1B3 trebuie administrate la interval de 2 ore după administrarea de remdesivir. Remdesivirul a îndus CYP1A2 și, posibil, CYP3A în condiții *in vitro*. Administrarea concomitentă a remdesivirului cu substraturi ale CYP1A2 sau CYP3A4 cu indice terapeutic îngust poate duce la pierderea eficacității acestora.

Dexametazona este un substrat al CYP3A4 și, deși remdesivirul inhibă CYP3A4, din cauza eliminării rapide a remdesivirului după administrarea i.v., este puțin probabil ca remdesivirul să aibă un efect semnificativ asupra expunerii la dexametazonă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea remdesivirului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Remdesivirul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu acesta.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă remdesivirul se excretă în laptele uman sau care sunt efectele asupra sugarului alăptat la sân sau efectele asupra producerii de lapte.

În studiile efectuate la animale, metabolitul analog nucleozidic GS-441524 a fost detectat în sângele puilor de șobolan ale căror mame au primit remdesivir. Prin urmare, se poate presupune excreția remdesivirului și/sau a metaboliților săi în laptele animalelor aflate în perioada de lactație.

Din cauza potențialului de transmisie virală la sugarii cu status negativ SARS-CoV-2 și de reacții adverse la medicament la sugarii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu remdesivir, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul remdesivirului asupra fertilității. La masculii de șobolan, nu a existat niciun efect asupra împerecherii sau fertilității în timpul tratamentului cu remdesivir. La femelele de șobolani, în schimb, a fost observată afectarea fertilității (vezi pct. 5.3). Relevanța pentru om nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Se preconizează că remdesivirul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra acestor capacități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la voluntarii sănătoși este creșterea valorilor serice ale transaminazelor (14%). Cea mai frecventă reacție adversă la pacienții cu COVID-19 este greața (4%).

Rezumatul reacțiilor adverse, sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Rare	hipersensibilitate
Cu frecvență necunoscută	reacție anafilactică
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	cefalee
<i>Tulburări cardiace</i>	
Cu frecvență necunoscută	bradicardie sinusală*
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	greață
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Foarte frecvente	valori serice crescute ale transaminazelor
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
<i>Investigații diagnostice</i>	
Foarte frecvente	timp de protrombină crescut
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	
Rare	reacție asociată perfuziei

*Raportată după punerea pe piață, și care se normalizează, de regulă, în decurs de 4 zile după ultima administrare a remdesivirului, fără o intervenție suplimentară

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori serice crescute ale transaminazelor

În studiile efectuate la voluntari sănătoși, creșterea valorilor serice ale ALT, ale aspartat aminotransferazei (AST) sau ale ambelor la subiecții la care s-a administrat remdesivir a fost de grad 1 (10%) sau de grad 2 (4%). Într-un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo efectuat în indicația de COVID-19 (NIAID ACTT-1), modificări de orice grad ($\geq 1,25$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) ale rezultatelor analizelor de laborator, privind creșterea valorilor serice ale AST și creșterea valorilor serice ale ALT, au apărut la 33% și, respectiv, 32% dintre pacienții la care s-a administrat remdesivir, comparativ cu 44% și, respectiv, 43% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Modificări de grad ≥ 3 ($\geq 5,0$ x LSVN) ale rezultatelor analizelor de laborator, privind creșterea valorilor serice ale AST și creșterea valorilor serice ale ALT, au apărut la 6% și, respectiv, 3% dintre pacienții la care s-a administrat remdesivir, comparativ cu 8% și, respectiv, 6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Într-un studiu clinic randomizat, în regim deschis, multicentric (studiul GS-US-540-5773), la pacienți spitalizați cu COVID-19 formă severă, la care s-a administrat remdesivir timp de 5 zile (n = 200) sau 10 zile (n = 197), au fost raportate modificări de orice grad ale rezultatelor analizelor de laborator, privind creșterea valorilor serice ale AST și creșterea valorilor serice ale ALT, acestea fiind constatate la 40% și respectiv 42% dintre pacienții la care s-a administrat remdesivir. Modificările de grad ≥ 3 ale rezultatelor analizelor de laborator, privind creșterea valorilor serice ale AST și creșterea valorilor serice ale ALT, au apărut la 7% dintre pacienții la care s-a administrat remdesivir. Într-un studiu clinic randomizat, în regim deschis, multicentric (studiul GS-US-540-5774), la pacienți spitalizați cu COVID-19 formă moderată, la care s-a administrat remdesivir timp de 5 zile (n = 191) sau 10 zile (n = 193), comparativ cu terapia standard (n = 200), au fost raportate modificări de orice grad ale rezultatelor analizelor de laborator, privind creșterea valorilor serice ale AST și creșterea valorilor serice ale ALT, apărute la 32% și respectiv 33% dintre pacienții la care s-a administrat remdesivir și la 33% și respectiv 39% dintre pacienții la care s-a administrat terapia standard. Modificări de grad ≥ 3 ale rezultatelor analizelor de laborator, privind creșterea valorilor serice ale AST și creșterea valorilor serice ale ALT, au apărut la

2% și respectiv 3% dintre pacienții la care s-a administrat remdesivir și la 6% și respectiv 78 dintre pacienții la care s-a administrat terapia standard.

Timp de protrombină prelungit

În cadrul unui studiu clinic (NIAID ACTT-1) la pacienți cu COVID-19, incidența timpului de protrombină prelungit sau a INR-ului prelungit (predominant de Grad 1-2) a fost mai mare la subiecții la care s-a administrat remdesivir comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, fără a se observa diferențe în ceea ce privește incidența evenimentelor hemoragice între cele două grupuri. Pe durata tratamentului cu remdesivir, timpul de protrombină trebuie să fie monitorizat, după cum este necesar din punct de vedere clinic. În studiul GS-US-540-9012, incidența timpului de protrombină crescut sau a INR-ului crescut a fost similară la pacienții tratați cu remdesivir comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului cu remdesivir trebuie să cuprindă măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Nu există antidot specific pentru supradozajul cu remdesivir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale cu acțiune directă, alte antivirale, codul ATC: J05AB16

Mecanism de acțiune

Remdesivirul este un promedicament adenzin-nucleotidic, metabolizat în interiorul celulelor gazdă pentru a forma metabolitul activ farmacologic nucleozid-trifosfat. Remdesivir trifosfat acționează ca analog al adenzin-trifosfatului (ATP) și concurează cu substratul ATP natural pentru încorporarea în lanțurile incipiente ale ARN prin intermediul ARN-polimerazei ARN-dependente a SARS-CoV-2, ceea ce are ca rezultat o finalizare întârziată a formării lanțului în timpul replicării ARN-ului viral. Ca mecanism suplimentar, remdesivir trifosfat poate, de asemenea, să inhibe sinteza ARN-ului ulterior încorporării acestuia în ARN-ul viral, ca rezultat al „citirii” de către polimeraza virală ce poate avea loc în prezența unor concentrații mai mari ale nucleotidelor. Când nucleotida specifică remdesivirului este prezentă în matricea ARN-ului viral, eficacitatea încorporării nucleotidei naturale complementare este compromisă, astfel inhibându-se sinteza ARN-ului viral.

Activitate antivirală

Remdesivirul a manifestat activitate *in vitro* împotriva izolatului clinic de SARS-CoV-2 din celulele epiteliale primare ale tractului respirator uman, cu o concentrație eficientă de 50% (CE₅₀) de 9,9 nm după 48 ore de tratament. Remdesivirul a inhibat replicarea SARS-CoV-2 în liniile celulare epiteliale continue de la nivel pulmonar Calu-3 și A549-hACE2 cu valori CE₅₀ de 280 nm după 72 de ore de tratament și, respectiv, 115 nm după 48 de ore de tratament. Valorile CE₅₀ ale remdesivirului împotriva SARS-CoV-2 în celulele din linia Vero au fost de 137 nm la 24 ore și de 750 nm la 48 ore după tratament.

Activitatea antivirală a remdesivirului a fost antagonizată de fosfatul de clorochină într-o manieră dependentă de doză, atunci când cele două medicamente au fost incubate concomitent la concentrații relevante clinic în celulele HEP-2 infectate cu virusul sincițial respirator (VSR). Au fost observate valori CE_{50} mai mari ale remdesivirului, odată cu creșterea concentrațiilor fosfatului de clorochină. Concentrațiile în creștere ale fosfatului de clorochină au redus formarea trifosfatului de remdesivir în celulele A549-hACE2, HEP-2 și epiteliale bronșice normale umane.

Pe baza testării *in vitro*, remdesivir a menținut o activitate antivirală similară (modificare $\leq 1,5$ ori) comparativ cu izolatele clinice ale variantelor de SARS-CoV-2 care conțin substituțiile P323L în polimeraza virală inclusiv Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) și Delta (B.1.617.2) comparativ cu tulpina SARS-CoV-2 anterioară (tulpina A) prin analiza ELISA pentru proteina N, așa cum se indică în Tabelul 3.

Tabelul 3: Activitatea antivirală a remdesivir comparativ cu izolatele clinice ale variantelor de SARS-Cov-2

Tulpină SARS-CoV-2	Țara primei identificări	Denumire OMS	Substituții cheie	Replici de remdesivir EC_{50} (nM) (n)	Număr de scăderi în susceptibilitate
A	SUA	-	-	116 (6)	1,0
B.1.1.7	UK	Alfa	P323L	177 (3)	1,5 ^a
B.1.351	Africa de Sud	Beta	P323L	117 (3)	1,0 ^a
P.1	Brazilia	Gamma	P323L	78 (3)	0,7 ^a
B.1.617.2	India	Delta	P323L, G671S	46 (4)	0,4 ^a

a Numărul de schimbări: $\leq 1,5$ - nu este semnificativ. Nicio variantă nu prezintă vreo reducere a susceptibilității.

Rezistență

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la dezvoltarea rezistenței la remdesivir a SARS-CoV-2.

Izolatele SARS-Cov-2 cu susceptibilitate redusă la remdesivir au fost selectate în culturi celulare. Într-o selecție cu GS-441524, nucleozida părinte a remdesivir, a apărut amestecul de virusuri indicând combinații de substituții ale aminoacizilor la V166A, N198S, S759A, V792I, C799F și C799R în ARN-polimeraza ARN-dependență, conferind EC_{50} schimbări de 2,7 până la 10,4. Când s-au introdus individual într-un virus recombinant de tip sălbatic prin mutageneză situs-direcționată, s-a observat o susceptibilitate redusă de 1,7 până la 3,5 ori la remdesivir. Într-o a doua selecție cu remdesivir folosind un izolat SARS-CoV-2 care conține substituția P323L în polimeraza virală a apărut o singură substituție a aminoacidului la V166L. Virusurile recombinante cu substituții doar pentru P323L sau P323L+V166L în asociere au indicat modificări de 1,3 și respectiv 1,5 ori privind susceptibilitatea la remdesivir.

Profilul de rezistență la remdesivir în culturile celulare folosind virus hepatitic CoV murin al rozătoarelor a identificat două substituții (F476L și V553L) în ARN-polimeraza ARN-dependență la reziduuri conservate în cazul virusurilor CoV, care au dus la o susceptibilitate de 5,6 ori mai redusă la remdesivir. Introducerea substituțiilor corespunzătoare (F480L și V557L) în SARS-CoV a dus la o susceptibilitate de 6 ori mai scăzută la remdesivir în culturile celulare și la o patogeneză atenuată a SARS-CoV într-un model la șoarece. Când s-au introdus individual într-un virus recombinant de SARS-CoV-2, substituțiile corespunzătoare pentru F480L și V557L au indicat, fiecare, o susceptibilitate de 2 ori mai mică la remdesivir.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice la pacienți cu COVID-19

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

Un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat administrarea de remdesivir 200 mg o dată pe zi timp de 1 zi, urmată de administrarea de remdesivir 100 mg o dată pe

zi timp de până la 9 zile (pentru un total de până la 10 zile de terapie administrată intravenos), la pacienții adulți cu COVID-19 spitalizați care prezentau dovezi de implicare a tractului respirator inferior. Studiul a înrolat 1.062 pacienți spitalizați: 159 (15%) pacienți cu boală ușoară/moderată (15% în fiecare grup de tratament) și 903 (85%) pacienți cu boală severă (85% în fiecare grup de tratament). Boala ușoară/moderată a fost definită ca $SpO_2 > 94\%$ și frecvență respiratorie < 24 respirații/minut, fără administrarea de oxigenoterapie; boala severă a fost definită ca $SpO_2 \leq 94\%$ în atmosfera camerei sau frecvență respiratorie ≥ 24 respirații/minut și necesitate de oxigenoterapie sau ventilație mecanică. Unui total de 285 de pacienți (26,8%) ($n=131$ cărora li s-a administrat remdesivir) i s-a acordat ventilație mecanică/oxigenare extracorporală prin membrană (ECMO). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1, stratificați în funcție de severitatea bolii la înrolare, pentru a li se administra remdesivir ($n = 541$) sau placebo ($n = 521$), plus terapia standard.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 59 ani, iar 36% dintre pacienți au avut vârsta de 65 ani sau peste. Șaizeci și patru la sută dintre participanți au fost bărbați, 53% au fost de rasă albă, 21% au fost de rasă neagră și 13% au fost asiatici. Cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială (51%), obezitatea (45%) și diabetul zaharat de tip 2 (31%); distribuția comorbidităților a fost similară între cele două grupuri de tratament.

La aproximativ 38,4% (208/541) dintre pacienți s-a utilizat o schemă de tratament cu remdesivir cu durata de 10 zile.

Criteriul final principal de evaluare clinică a fost timpul până la recuperare în interval de 29 zile după randomizare, definit ca externare din spital (cu sau fără limitări ale activității și cu sau fără necesar de oxigenoterapie la domiciliu) sau ca spitalizare, dar fără a necesita oxigenoterapie și fără a mai necesita îngrijiri medicale continue. Timpul median până la recuperare a fost de 10 zile în grupul de tratament cu remdesivir, comparativ cu 15 zile în grupul cu administrare de placebo (raport de incidență a recuperării de 1,29; $\hat{I} 95\%$ 1,12 până la 1,49, $p < 0,001$).

Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește timpul până la recuperare în brațul de pacienți cu boală ușoară/moderată la înrolare ($n=159$). Timpul median până la recuperare a fost de 5 zile în grupul de tratament cu remdesivir și de 7 zile în grupul de tratament cu placebo (raport de incidență a recuperării de 1,10; $\hat{I} 95\%$ 0,8 până la 1,53); probabilitatea ameliorării pe scala ordinală în grupul cărui i s-a administrat remdesivir în Ziua 15, comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo, a fost după cum urmează: raportul probabilităților de 1,2; $\hat{I} 95\%$ 0,7 până la 2,2, $p = 0,562$).

În cazul pacienților cu boală severă la înrolare ($n=903$), timpul median până la recuperare a fost de 12 zile în grupul de tratament cu remdesivir, comparativ cu 19 zile în grupul de tratament cu placebo; raport de incidență a recuperării de 1,34; $\hat{I} 95\%$ 1,14 până la 1,58; $p < 0,001$); probabilitatea ameliorării pe scala ordinală în grupul cărui i s-a administrat remdesivir în Ziua 15, comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo, a fost după cum urmează: raportul probabilităților de 1,6; $\hat{I} 95\%$ 1,23 până la 2,0).

În general, probabilitatea ameliorării pe scala ordinală a fost mai mare în grupul de tratament cu remdesivir în Ziua 15, comparativ cu grupul de tratament cu placebo (raportul probabilităților de 1,6; $\hat{I} 95\%$ 1,3 până la 1,9; $p < 0,001$).

Mortalitatea la momentul de evaluare de la 29 de zile în cadrul populației generale a fost de 11,6% în grupul de tratament cu remdesivir, comparativ cu 15,4% în grupul cu administrare de placebo (risc relativ, 0,73; [$\hat{I} 95\%$, 0,52 până la 1,03]; $p=0,07$). O analiză post-hoc a mortalității la momentul de evaluare de la 29 de zile pe scală ordinală este redată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele privind mortalitatea la momentul de evaluare de la 29 de zile pe scala ordinală^a la momentul inițial—Studiul clinic NIAID ACTT-1

	Scor ordinal la momentul inițial			
	5		6	
	Necesită oxigenoterapie cu flux scăzut		Necesită oxigenoterapie cu flux crescut sau suport ventilator mecanic neinvaziv	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
Mortalitate la 29 de zile	4,1	12,8	21,8	20,6
Risc relativ^b (ÎI 95%)	0,30 (0,14, 0,64)		1,02 (0,54, 1,91)	

a Fără analiză specificată în prealabil.

b Valorile riscului relativ pentru sub-grupurile în cadrul cărora s-a măsurat scorul pe scala ordinală la momentul inițial provin din modelele Cox nestratificate pentru regresia riscului proporțional.

Studiul GS-US-540-5773 la pacienți cu boală COVID-19 severă

Un studiu clinic randomizat, multicentric, în regim deschis (Studiul 5773) la pacienți cu vârsta de minim 12 ani, cu infecție SARS-CoV-2 confirmată, saturație a oxigenului $\leq 94\%$ în atmosfera camerei și probe radiologice care susțin prezența pneumoniei, a comparat 200 de pacienți cărora li s-a administrat remdesivir timp de 5 zile cu 197 de pacienți cărora li s-a administrat remdesivir timp de 10 zile. Toți pacienții cărora li s-a administrat remdesivir 200 mg în Ziua 1 și remdesivir 100 mg o dată pe zi în zilele care au urmat, plus terapia standard. Criteriul principal final de evaluare a fost statusul clinic în Ziua 14, evaluat pe baza unei scale ordinale în 7 puncte, de la externarea din spital până la creșterea necesarului de oxigen și suport ventilator până la deces.

Probabilitatea ameliorării la Ziua 14 pentru pacienții cărora li s-a administrat remdesivir timp de 10 zile comparativ cu cei cărora li s-a administrat remdesivir timp de 5 zile a fost de 0,67 (raportul probabilităților); [ÎI 95% 0,46 până la 0,98]. Au fost observate dezechilibre semnificative statistic privind statusul clinic la momentul inițial în cadrul acestui studiu. După ajustarea diferențelor dintre grupuri la momentul inițial, probabilitatea ameliorării la Ziua 14 a fost de 0,75 (raportul probabilităților); [ÎI 95% 0,51 până la 1,12]. În plus, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește incidențele recuperării sau ale mortalității între grupul care a urmat tratament timp de 5 zile și cel care a urmat tratament timp de 10 zile, odată ce diferențele dintre grupuri au fost ajustate la momentul inițial. Mortalitatea indiferent de cauză la ziua 28 a fost de 12%, comparativ cu 14%, în grupul cu tratament timp de 5 zile și, respectiv, în grupul cu tratament timp de 10 zile.

Studiul GS-US-540-9012 la pacienți cu boală COVID-19 confirmată și cu risc crescut de progresie a bolii

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, pentru evaluarea tratamentului cu remdesivir în ambulator la 562 de pacienți adulți cu boală COVID-19 confirmată și cel puțin un factor de risc pentru progresia bolii până la spitalizare. Factorii de risc pentru progresia bolii au inclus: vârsta ≥ 60 ani, boală pulmonară cronică, hipertensiune arterială, boală cardiovasculară sau cerebrovasculară, diabet zaharat, obezitate, status imunocompromis, boală renală cronică ușoară sau moderată, boală hepatică cronică, neoplazie prezentă sau anemie falciformă. Pacienții vaccinați au fost excluși din studiu. Nu s-a cunoscut statusul seric inițial al pacienților.

Pacienții tratați cu remdesivir au primit 200 mg în ziua 1 și 100 mg o dată pe zi în zilele următoare pe parcursul unui număr total de 3 zile de terapie administrată intravenos. Pacienții au fost randomizați într-un raport 1:1, stratificați în funcție de domiciliu, într-o unitate de asistență specializată (da/nu), vârstă (< 60 vs ≥ 60 ani) și regiune (SUA vs în afara SUA) pentru a li se administra remdesivir (n=279) sau placebo (n=283), plus îngrijire standard.

La momentul inițial, vârsta medie a fost de 50 de ani (cu 30% dintre pacienți cu vârsta de 60 de ani sau peste); 52% au fost bărbați, 80% au fost de rasă albă, 8% au fost de rasă neagră, 2% au fost asiatici și 44% au fost hispanici sau latino-americieni; indicele de masă corporală mediu a fost de 30,7 kg/m². Cele mai frecvente comorbidități au fost diabetul zaharat (62%), obezitatea (56%) și hipertensiunea

arterială (48%). Durata mediană (Q1, Q3) a simptomelor înainte de tratament a fost de 5 (3,6) zile; încărcătura virală mediană a fost 6,3 log₁₀ copii/ml la momentul inițial. Datele demografice de la momentul inițial și caracteristicile bolii au fost echilibrate între grupele de tratament cu remdesivir și placebo.

Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți cu spitalizare asociată bolii COVID-19 (definită cu cel puțin 24 de ore de îngrijire acută) sau mortalitatea pe 28 de zile indiferent de cauză. Evenimentele (spitalizare asociată bolii COVID-19 sau mortalitatea pe 28 de zile indiferent de cauză) au apărut la 2 (0,7%) dintre pacienții tratați cu remdesivir comparativ cu 15 (5,3%) pacienți randomizați aleatoriu pentru placebo, demonstrând o reducere cu 87% a spitalizării asociate bolii COVID-19 sau a mortalității indiferent de cauză comparativ cu placebo (raport de risc, 0,134 [Î 95%, 0,031 până la 0,586]; p=0,0076). Reducerea riscului absolut a fost de 4,6% (Î 95%, 1,8% până la 7,5%). În ziua 28 nu s-a observat niciun deces.

Intervalul QT

Datele clinice și non-clinice actuale nu sugerează risc de prelungire a intervalului QT, însă prelungirea intervalului QT nu a fost evaluată în totalitate la om.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu remdesivir la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale remdesivirului au fost investigate la voluntari sănătoși. Nu sunt disponibile date farmacocinetice provenite de la pacienți cu COVID-19.

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale remdesivirului și ale metabolitului circulant predominant GS-441524 au fost evaluate la subiecții adulți sănătoși. După administrarea de remdesivir pe cale intravenoasă conform schemei terapeutice recomandate la adulți, concentrația plasmatică maximă a fost observată la finalul perfuziei, indiferent de valorile dozei, și a scăzut rapid ulterior, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 oră. Concentrațiile plasmatice maxime de GS-441524 au fost observate la 1,5 până la, respectiv, 2,0 ore după inițierea unei perfuzii cu durata de 30 minute.

Distributie

Remdesivirul se leagă în proporție de 93% de proteinele plasmatice umane (date ex-vivo), cu fracția liberă variind între 6,4% și 7,4%. Legarea este independentă de concentrația medicamentului în intervalul 1-10 μM, fără a exista dovezi ale saturației legării remdesivirului. După administrarea unei doze unice de [¹⁴C]-remdesivir 150 mg la subiecții sănătoși, raportul sânge-plasmă al radioactivității [¹⁴C] a fost de aproximativ 0,68 la 15 minute de la inițierea perfuziei, crescând în timp, atingând un raport de 1,0 la 5 ore, ceea ce indică distribuția diferențiată a remdesivirului și a metabolizilor săi la nivelul plasmei sau componentelor celulare ale sângelui.

Metabolizare

Remdesivirul este metabolizat în mare măsură în analogul nucleozid-trifosfat GS-443902, activ farmacologic (format intracelular). Calea de activare metabolică implică hidroliza prin esteraze, care

duce la formarea metabolitului intermediar GS-704277. Clivajul fosforamidat, urmat de fosforilare formează trifosfatul activ GS-443902. Defosforilarea tuturor metaboliților fosforilați poate avea ca rezultat formarea metabolitului nucleozid GS-441524, care nu este refosforilat în mod eficace. Studiul asupra echilibrului de masă la om indică, de asemenea, prezența în plasmă a unui metabolit major (M27), în prezent neidentificat.

Eliminare

După administrarea i.v. a unei doze unice de [¹⁴C]-remdesivir 150 mg, recuperarea medie completă a dozei a fost de 92%, constând în recuperare de aproximativ 74% în urină și aproximativ 18% în materiile fecale. Majoritatea dozei de remdesivir recuperată din urină a fost sub formă de GS-441524 (49%), în timp ce 10% a fost recuperată ca remdesivir. Aceste date indică faptul că eliminarea renală este calea de eliminare majoră pentru GS-441524. Valorile mediane ale timpilor terminali de înjumătățire plasmatică ai remdesivirului și GS-441524 au fost de aproximativ 1 oră și, respectiv, 27 ore.

Alte grupe speciale de pacienți

Sex, rasă și vârstă

Diferențele farmacocinetice asociate sexului, rasei și vârstei nu au fost evaluate.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la copii și adolescenți nu a fost evaluată.

Insuficiență renală

Farmacocinetica remdesivirului și a GS-441524 în insuficiența renală nu a fost evaluată. Remdesivirul nu este eliminat nemodificat în urină într-o măsură substanțială, însă metabolitul său principal, GS-441524, este eliminat pe cale renală și concentrațiile plasmatice de metabolit pot crește, teoretic, la pacienții cu disfuncție renală. Excipientul betadex sulfobutil eter de sodiu este eliminat renal și se acumulează la pacienții cu funcție renală diminuată. Veklury nu trebuie utilizat la pacienți cu RFG < 30 ml/minut.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica remdesivirului și a GS-441524 în insuficiența hepatică nu a fost evaluată. Rolul ficatului în metabolizarea remdesivirului nu este cunoscut.

Interacțiuni

Din punct de vedere al inhibării căii hidrolitice (esterază), potențialul de interacțiune al remdesivirului ca medicament afectat de interacțiunile medicamentoase nu a fost studiat. Riscul de interacțiune relevantă clinic nu este cunoscut.

Remdesivirul a inhibat CYP3A4 în condiții *in vitro* (vezi pct. 4.5). La concentrații relevante fiziologic (starea de echilibru), remdesivirul sau metaboliții săi GS-441524 și GS-704277 nu au inhibat CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2D6 în condiții *in vitro*. Remdesivirul poate, totuși, inhiba tranzitoriu CYP2B6, 2C8, 2C9 și 2D6 în prima zi de administrare. Relevanța clinică a acestei inhibări nu a fost studiată. Potențialul inhibării dependente de timp a enzimelor CYP450 de către remdesivir nu a fost studiat.

Remdesivirul a indus CYP1A2 și, posibil, CYP3A4, dar nu și CYP2B6 în condiții *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Datele *in vitro* nu indică nicio inhibare relevantă clinic a UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 sau 2B7 de către remdesivir sau metaboliții săi GS-441524 și GS-704277.

Remdesivirul a inhibat OATP1B1 și OATP1B3 în condiții *in vitro* (vezi pct. 4.5). Nu sunt disponibile date privind inhibarea OAT1, OAT3 sau OCT2 de către remdesivir.

La concentrații relevante fiziologic, remdesivirul și metaboliții săi nu au inhibat gp-P și BCRP în condiții *in vitro*.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie

După administrarea intravenoasă (bolus, lent) a remdesivirului la maimuțe rhesus și șobolani, toxicitatea renală severă a apărut după durate scurte de tratament. La masculii de maimuță rhesus, administrarea de doze cu valori de 5, 10 și 20 mg/kg și zi, timp de 7 zile a avut ca rezultat, la toate valorile de doze, creșterea valorilor medii ale azotului ureic și creșterea valorilor medii ale creatininei, atrofie tubulară renală și bazofilie și cilindri și o moarte neprogramată a unui animal, la valoarea dozei de 20 mg/kg și zi. La șobolani, administrarea de doze cu valori > 3 mg/kg/zi, timp de până la 4 săptămâni a avut ca rezultat descoperiri sugestive pentru leziuni renale și/sau disfuncție renală. Expunerile sistemice (ASC) la metabolitul circulant predominant al remdesivirului (GS-441524) au avut valori de 0,1 ori (maimuțe la doza de 5 mg/kg și zi) și de 0,3 ori (șobolani la doza de 3 mg/kg și zi) față de valoarea expunerii la om după administrare pe cale venoasă, în doza recomandată la om (DRO). Un metabolit major neidentificat (M27) s-a demonstrat a fi prezent în plasma umană (vezi pct. 5.2). Expunerea la M27 a maimuțelor rhesus și a șobolanilor nu este cunoscută. Prin urmare, este posibil ca studiile la animale să nu aducă informații cu privire la posibilele riscuri asociate acestui metabolit.

Carcinogeneză

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale, pentru evaluarea potențialului carcinogen al remdesivirului.

Mutageneză

Remdesivirul nu a prezentat efecte genotoxice în bateria de teste efectuate, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale efectuate cu limfocite din sângele periferic uman și teste ale micronucleilor, efectuate *in vivo* la șobolan.

Toxicitate reproductivă

La femelele de șobolan, au fost observate reduceri ale corpului galben, ale numărului zonelor de implantare și ale numărului de embrioni viabili atunci când remdesivirul a fost administrat intravenos, zilnic, în doze toxice sistemice (10 mg/kg și zi) cu 14 zile înainte de copulare și în timpul concepției; expunerile la metabolitul circulant predominant (GS-441524) au fost de 1,3 ori mai mari decât expunerea la om la DRO. Nu au existat efecte asupra performanțelor de reproducere feminine (copulare, fertilitate și concepție) la aceste valori de doze.

La șobolani și iepuri, remdesivirul nu a demonstrat nicio reacție adversă asupra dezvoltării embriofetale, atunci când a fost administrat animalelor gestante la expuneri sistemice (ASC) la metabolitul circulant predominant al remdesivirului (GS-441524) care au fost de până la 4 ori mai mari decât expunerea la om, în cazul administrării DRO.

La șobolani, nu au existat efecte adverse asupra dezvoltării pre- și postnatale la expuneri sistemice (ASC) la metabolitul circulant predominant al remdesivirului (GS-441524) care au fost de similitudine cu expunerea la om, în cazul administrării dozei recomandate la om (DRO).

Nu se cunoaște dacă trifosfatul analog nucleozidic activ GS-443902 și metabolitul uman major neidentificat M27 se formează la șobolani și iepuri. Prin urmare, este posibil ca studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere să nu aducă informații cu privire la posibilele riscuri asociate acestor metaboliți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Betadex sulfobutil eter de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E507)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie dedicată perfuzării, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane sigilate

3 ani

Soluție perfuzabilă reconstituită și diluată

Soluție perfuzabilă diluată de remdesivir se va păstra timp de până la 24 ore la temperaturi sub 25°C sau timp de 48 ore la frigider (2°C – 8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu există precauții speciale pentru păstrare.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, cu dop din elastomer și un suprasigiliu din aluminiu detașabil.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția perfuzabilă se va prepara în condiții aseptice, în ziua administrării. Remdesivirul trebuie inspectat vizual înainte de administrare, pentru depistarea eventualelor particule de materie și modificări de culoare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. Dacă oricare dintre acestea sunt observate, soluția trebuie eliminată și trebuie pregătită o soluție proaspătă.

Remdesivirul trebuie reconstituit folosind apă sterilă pentru preparate injectabile 19 ml și diluat în soluție de clorură de sodiu pentru preparate injectabile 9 mg/ml (0,9%), înainte de a se administra prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 până la 120 minute.

Prepararea soluției perfuzabile de remdesivir

Reconstituirea

Se va scoate numărul de flacoane pentru o singură utilizare din zona de păstrare. Pentru fiecare flacon:

- Remdesivir pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă se va reconstitui în condiții aseptice, prin adăugarea a 19 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, folosind o seringă și un ac de dimensiuni adecvate pentru fiecare flacon.
 - Flaconul se va elimina dacă vidul nu trage apa sterilă pentru preparate injectabile în flacon.
- Se va utiliza numai **apă sterilizată** pentru preparate injectabile pentru a reconstitui pulberea de remdesivir.

- Flaconul se va agita imediat, timp de 30 secunde.
- Conținutului i se va permite să se așeze timp de 2 până la 3 minute. Rezultatul trebuie să fie o soluție transparentă.
- În cazul în care conținutul flaconului nu este complet dizolvat, flaconul se va agita din nou timp de 30 secunde, iar conținutului i se va permite să se așeze timp de 2 până la 3 minute. Această procedură se va repeta după cum este necesar, până când conținutul flaconului este complet dizolvat.
- Flaconul se va inspecta pentru a se asigura că închiderea recipientului nu prezintă defecte și că soluția este lipsită de materii sub formă de particule.
- A se dilua imediat după reconstituire.

Diluarea

Trebuie exercitată prudență pentru a preveni contaminarea microbiană accidentală. Deoarece în acest medicament nu este prezent niciun conservant sau agent bacteriostatic, trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică în pregătirea soluției finale pentru administrare parenterală. Se recomandă administrarea imediat după pregătire, atunci când este posibil.

- Se va folosi Tabelul 5 pentru a determina volumul de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă care va fi extras din pungă de perfuzie.

Tabelul 5: Instrucțiuni recomandate pentru diluare – remdesivir pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, reconstituit

Doza de remdesivir	Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) volumul pungii de perfuzie de utilizat	Volumul care se va extrage și elimina din pungă de perfuzie cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Volumul necesar de remdesivir reconstituit
200 mg (2 flacoane)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

NOTĂ: 100 ml trebuie rezervați pentru pacienții cu restricție severă de lichide, de exemplu, cu sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) sau insuficiență renală.

- Volumul necesar de clorură de sodiu 9 mg/ml se va extrage din pungă și se va elimina folosind o seringă și un ac cu dimensiuni corespunzătoare, conform Tabelului 5.
- Volumul necesar de remdesivir se va extrage folosind o seringă cu dimensiuni corespunzătoare, conform Tabelului 5. Se va arunca orice parte neutilizată rămasă în flaconul de remdesivir.
- Se va transfera volumul necesar de remdesivir în pungă de perfuzie selectată.
- Punga va fi răsturnată lent de 20 ori, pentru ca soluția să se amestece în pungă. A nu se agita.
- Soluția pregătită este stabilă timp de 24 ore la temperatura camerei (20°C până la 25°C) sau timp de 48 ore la frigider (2°C până la 8°C).

După ce perfuzia este finalizată, se va spăla linia de perfuzare folosind cel puțin 30 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1459/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 iulie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a înțelege activitatea antivirală a remdesivirului asupra variantelor aflate actualmente în circulație (B.1.1.7; B.1.135; B.1.1.28, B1.617 și P.1) și asupra variantelor viitoare îngrijorătoare și a izolatelor clinice cu substituțiile P323L, A97V și A547V la nivelul RdRp, precum și profilul de rezistență genotipic și fenotipic al remdesivirului, DAPP trebuie să depună un raport virusologic complet.	Scadent în ianuarie 2022 Rapoarte intermediare: Iunie 2021 Rapoarte intermediare: Iulie 2021 Rapoarte intermediare: Septembrie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA FLACONULUI (PULBERE PENTRU CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
remdesivir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține remdesivir 100 mg (5 mg/ml după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea betadex sulfobutil eter de sodiu, acid clorhidric și hidroxid de sodiu; vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1459/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

A se include codul QR www.veklury.eu

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (PULBERE PENTRU CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat
remdesivir
Pentru administrare i.v. după reconstituire și diluare.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg/ml după reconstituire

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă remdesivir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Veklury și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Veklury
3. Cum vi se administrează Veklury
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Veklury
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Veklury și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Veklury este remdesivir. Acesta este un medicament antiviral utilizat pentru tratamentul COVID-19.

COVID-19 este cauzată de un virus denumit un coronavirus. Veklury oprește multiplicarea virusului în celule, iar acest lucru oprește multiplicarea virusului în organism. Aceasta poate ajuta organismul dumneavoastră să depășească infecția virală și vă poate ajuta să vă faceți bine mai rapid.

Veklury va fi administrat pentru a trata COVID-19 la:

- adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani și cu greutatea de cel puțin 40 kg) care au pneumonie și care au nevoie de administrarea suplimentară de oxigen, pentru a-i ajuta să respire, dar care nu sunt ventilați artificial (adică se utilizează mijloace mecanice pentru a-i ajuta să respire sau pentru a înlocui respirația spontană la începutul tratamentului).
- adulți care nu au nevoie de administrarea suplimentară de oxigen, pentru a-i ajuta să respire, și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Veklury

De regulă, nu vi se va administra Veklury:

- **dacă sunteți alergic** la remdesivir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cel mai scurt timp posibil, dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să începeți tratamentul cu Veklury, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- **dacă aveți probleme cu ficatul.** Unele persoane prezintă creșterea valorilor enzimelor hepatice atunci când li s-a administrat Veklury. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte de începerea tratamentului, pentru a verifica dacă vi se poate administra în siguranță.
- **dacă aveți probleme cu rinichii.** Este posibil ca unor persoane cu probleme renale severe să nu li se administreze acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica dacă vi se poate administra în siguranță.
- **Dacă sunteți imunocompromis.** Medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai atent dacă sistemul dumneavoastră imun nu funcționează adecvat, pentru a se asigura că tratamentul funcționează.

Reacții în urma perfuziei

Veklury poate cauza reacții alergice în urma și în timpul perfuziei, inclusiv reacții anafilactice (reacții alergice bruște, care pot pune viața în pericol). Reacțiile alergice au fost observate rar. În cazul reacțiilor anafilactice, frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile. Simptomele pot include:

- Modificări ale tensiunii arteriale sau frecvenței cardiace
- Valori scăzute ale oxigenului în sânge
- Temperatură cu valori mari
- Senzație de lipsă de aer, respirație șuierătoare
- Umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem)
- Erupție trecătoare pe piele
- Senzație de rău (greață)
- Stare de rău (vărsături)
- Transpirație
- Frisoane

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei** dacă observați oricare dintre aceste reacții.

Analize de sânge înaintea și în timpul tratamentului

Dacă vi se prescrie Veklury, vi se vor efectua analize de sânge înainte de începerea tratamentului. Pacienților tratați cu Veklury li se vor efectua analize de sânge în timpul tratamentului, așa cum stabilește profesionistul din domeniul sănătății. Aceste analize sunt necesare pentru a verifica dacă există probleme ale rinichilor sau ficatului și cât de repede se coagulează sângele dumneavoastră. Tratamentul cu Veklury va fi oprit dacă rinichii sau ficatul dumneavoastră indică semne de afectare în timpul tratamentului. Vezi pct. 4 (*Reacții adverse posibile*).

Copii și adolescenți

Veklury nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani și copiilor cu greutatea mai mică de 40 kg. Nu se cunosc suficiente informații pentru ca acesta să poată fi administrat acestor copii.

Veklury împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Nu luați clorochină sau hidroxiclorochină în același timp cu Veklury.

Anumite medicamente, de exemplu, midazolamul sau pitavastatina, trebuie luate cu cel puțin 2 ore după Veklury, întrucât Veklury poate afecta modul de acțiune al acestora.

Veklury poate afecta modul în care acționează anumite medicamente (de exemplu, teofilină sau midazolam).

Anumite medicamente (de ex., rifampicină) pot afecta modul în care acționează Veklury.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente**

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau ați putea fi gravidă. Nu există suficiente informații pentru a asigura faptul că Veklury este sigur pentru a fi utilizat în sarcină. Veklury va fi administrat numai dacă beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc riscurile potențiale pentru mamă și pentru copilul nenăscut. **Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce vi se administrează tratamentul cu Veklury.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă alăptați. Nu se cunoaște încă dacă Veklury sau virusul care cauzează COVID-19 trec în laptele matern la om sau care ar putea fi efectele acestora asupra copilului sau asupra producerii de lapte. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să continuați alăptarea sau dacă să începeți tratamentul cu Veklury. Trebuie să aveți în vedere beneficiile potențiale ale tratamentului pentru dumneavoastră, comparativ cu beneficiile medicale și cu riscurile alăptării pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca Veklury să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule.

Veklury conține o ciclodextrină

Acest medicament conține betadex sulfobutil eter de sodiu 3 g în fiecare doză de Veklury 100 mg (6 g în doza inițială). Această componentă este un *emulsifiant de ciclodextrină* care ajută medicamentul să se disperseze în organism.

3. Cum vi se administrează Veklury

Veklury vă va fi administrat de către o asistentă medicală sau un medic, sub forma unor picături într-o venă (o *perfuzie intravenoasă*), cu durata de 30 până la 120 minute, o dată pe zi. Veți fi monitorizat cu atenție în timpul tratamentului.

Doza recomandată este de:

- o singură doză inițială de 200 mg în ziua 1
- ulterior, doze zilnice de 100 mg începând cu ziua 2.

Durata tratamentului

Pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani și cu greutatea de cel puțin 40 kg) care au pneumonie și care au nevoie de administrarea suplimentară de oxigen, pentru a-i ajuta să respire, dar care nu sunt ventilați artificial (acolo unde se utilizează mijloace mecanice pentru a-i ajuta să respire sau pentru a înlocui respirația spontană la începutul tratamentului):

- Vi se va administra Veklury în fiecare zi, **timp de cel puțin 5 zile.** Medicul dumneavoastră vă poate prelungi tratamentul până la o durată totală de 10 zile.

Pacienți adulți care nu au nevoie de administrarea suplimentară de oxigen, pentru a-i ajuta să respire și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19:

- Trebuie să începeți să luați Veklury în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor de COVID-19.
- Vi se va administra Veklury în fiecare zi, **timp de 3 zile.**

Citiți *Instrucțiunile pentru profesioniștii din domeniul sănătății*, care oferă detalii privind modul de administrare a perfuziei cu Veklury.

Dacă vi se administrează mai mult sau mai puțin Veklury decât trebuie

Deoarece Veklury vă este administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății, este puțin probabil să vi se administreze prea mult sau prea puțin. Dacă vi s-a administrat o doză suplimentară sau dacă vi s-a omis o doză, **informați imediat asistenta medicală sau medicul dumneavoastră.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții ar putea fi sau ar putea deveni grave:

Rare

(acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienți)

- Reacții alergice în urma sau în timpul administrării perfuziei. Simptomele pot include:
 - Modificări ale tensiunii arteriale sau frecvenței bătăilor inimii
 - Valori scăzute ale oxigenului în sânge
 - Temperatură cu valori mari
 - Senzație de lipsă de aer, respirație șuierătoare
 - Umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem)
 - Erupecie trecătoare pe piele
 - Senzație de rău (greață)
 - Stare de rău (vărsături)
 - Transpirație
 - Frisoane

Cu frecvență necunoscută

(care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacții anafilactice (reacții alergice bruște, care pot pune viața în pericol)
Simptomele sunt aceleași ca în cazul reacțiilor alergice, însă reacția este mai severă și necesită asistență medicală imediată.
 - Bradicardie sinusală (bătăi ale inimii mai lente decât normal).
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei** dacă observați oricare dintre aceste reacții.

Alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente

(acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți)

- Analizele de sânge pot indica o creștere a valorilor enzimelor hepatice, denumite *transaminaze*.
- Analizele de sânge pot indica o creștere a timpului necesar pentru coagularea sângelui

Reacții adverse frecvente

(acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- Durere de cap
- Senzație de rău (greață)
- Erupecie trecătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Veklury

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

- **Înainte de utilizare**, acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- **Odată reconstituit**, Veklury trebuie diluat imediat.
- **După diluare**, Veklury trebuie utilizat imediat. Dacă este necesar, pungile cu soluție diluată pot fi păstrate timp de până la 24 ore la temperaturi sub 25°C sau timp de până la 48 ore la frigider. Nu lăsați să treacă mai mult de 48 ore între diluare și administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Veklury

- **Substanța activă** este remdesivir. Fiecare flacon conține 100 mg.
- **Celelalte componente** sunt: betadex sulfobutil eter de sodiu; acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Veklury și conținutul ambalajului

Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este o pulbere de culoare albă, aproape albă, până la galbenă, care trebuie reconstituită și apoi diluată în soluție de clorură de sodiu înainte de a fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă. Este disponibil într-un flacon din sticlă transparentă, pentru o singură utilizare.

Veklury este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugalia

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Scanați codul de mai jos folosind un dispozitiv mobil pentru a obține **aceste informații în diferite limbi**.

A se include codul QR www.veklury.eu

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.

Instrucțiuni pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă remdesivir

Fiecare flacon pentru o singură utilizare conține remdesivir 100 mg, sub formă de pulbere albă spre aproape albă până la galbenă, pentru reconstituire și diluare.

Rezumatul tratamentului

Veklury este utilizat pentru tratarea COVID-19 la:

- adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani și cu greutatea de cel puțin 40 kg) cu pneumonie care necesită oxigenoterapie (cu flux de oxigen scăzut sau crescut sau alte forme de suport ventilator neinvaziv, la începutul tratamentului).
- adulți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși riscului de progresie spre o formă severă de COVID-19

Veklury trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, într-un volum total de 100 ml sau 250 ml de clorură de sodiu 0,9%, pe o perioadă de 30 până la 120 minute.

Doza recomandată este de:

- o doză unică de încărcare de 200 mg în ziua 1
- doze de întreținere zilnice de 100 mg, administrate o dată pe zi, începând cu ziua 2.

Schema terapeutică recomandată este:

Pacienți adulți și adolescenți cu pneumonie care necesită oxigenoterapie (cu flux de oxigen scăzut sau crescut sau alte forme de suport ventilator neinvaziv, la începutul tratamentului):

- o perfuzie **în fiecare zi, timp de cel puțin 5 zile**. Tratamentul se poate prelungi până la o durată totală de 10 zile.

Pacienți adulți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19:

- tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la declanșarea simptomelor.
- o perfuzie în fiecare zi, timp de 3 zile.

Pulbera trebuie reconstituită cu apă sterilizată pentru preparate injectabile și apoi diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), în condiții aseptice. Administrați soluția diluată imediat.

Tuturor pacienților trebuie să li se evalueze funcția hepatică, funcția renală și timpul de protrombină (PT) înainte de începerea tratamentului și după cum este adecvat din punct de vedere clinic în timpul tratamentului.

Se va monitoriza pacientul pentru a depista reacții adverse în timpul perfuziei și după perfuzie. Vezi mai jos detaliile privind raportarea reacțiilor adverse.

Reconstituirea pulberii

Pentru fiecare flacon de unică folosință, pulbera trebuie reconstituită și apoi diluată, în condiții aseptice.

- Se adaugă în flacon 19 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, folosind o seringă și un ac cu dimensiuni potrivite pentru fiecare flacon. Acest lucru produce o soluție de remdesivir 5 mg/ml.
 - Se va elimina flaconul dacă vidul nu trage apa sterilă în flacon.
- Se va utiliza numai **apă sterilizată** pentru preparate injectabile pentru a reconstitui pulbera de remdesivir.
- Flaconul se va agita imediat, timp de 30 secunde.
- Conținutului i se va permite să se așeze timp de 2 până la 3 minute. Rezultatul trebuie să fie o soluție transparentă.
- În cazul în care conținutul flaconului nu este complet dizolvat, flaconul se va agita din nou timp de 30 secunde, iar conținutului i se va permite să se așeze timp de 2 până la 3 minute. Această procedură se va repeta după cum este necesar, până când conținutul flaconului este complet dizolvat.
- Se va inspecta flaconul pentru a se asigura că sistemul de închidere al recipientului este lipsit de defecte.
- Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și nu prezintă particule vizibile.
- A se dilua imediat după reconstituire.

Diluarea concentratului cu soluție de clorură de sodiu

Veklury reconstituit trebuie diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, în condiții aseptice.

Folosind Tabelul 1, se va decide cantitatea de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) de extras din punga de perfuzie.

Tabelul 1: Instrucțiuni pentru diluare

Doză	Dimensiunea pungii de perfuzie care se va utiliza	Cantitatea de clorură de sodiu de extras și eliminat din punga de perfuzie	Volumul de Veklury reconstituit
200 mg (2 flacoane)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Notă: Perfuzia de 100 ml trebuie utilizată numai la pacienții cu restricții severe privind lichidele.

- Se va extrage și elimina volumul necesar de soluție de clorură de sodiu din punga de perfuzie, folosind o seringă și un ac cu dimensiuni corespunzătoare. Vezi Tabelul 1.
- Se va extrage volumul necesar de Veklury reconstituit din flacon, folosind o seringă cu dimensiunea corespunzătoare. Vezi Tabelul 1.
- Se va transfera soluția reconstituită de Veklury în punga de perfuzie.
- Punga va fi răsturnată lent de 20 ori, pentru ca soluția să se amestece în pungă. A nu se agita.

- Soluția diluată se va administra imediat sau cât mai curând posibil după preparare. Soluția diluată este stabilă timp de 24 ore la temperatura camerei (20°C până la 25°C) sau timp de 48 ore la frigider (2°C până la 8°C).

Administrarea perfuziei

- A se utiliza în condițiile pentru care tratamentul reacțiilor severe de hipersensibilitate, inclusiv șocul anafilactic, este posibil.
- Se va administra soluția diluată pe parcursul a 30 până la 120 minute, cu viteza descrisă în Tabelul 2.
- După ce perfuzia este finalizată, se va spăla linia de perfuzare folosind cel puțin 30 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Soluția diluată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament prin aceeași linie intravenoasă. Nu se cunoaște compatibilitatea Veklury cu soluțiile și medicamentele cu administrare i.v., cu excepția clorurii de sodiu.

Tabelul 2: Viteza de perfuzare

Volumul pungii de perfuzie	Durata de perfuzare	Viteza de perfuzare
250 ml	30 minute	8,33 ml/minut
	60 minute	4,17 ml/minut
	120 minute	2,08 ml/minut
100 ml	30 minute	3,33 ml/minut
	60 minute	1,67 ml/minut
	120 minute	0,83 ml/minut

Monitorizarea și raportarea reacțiile adverse

- Se va monitoriza pacientul pentru a depista reacții adverse în timpul perfuziei și după perfuzie, conform protocolului terapeutic local.
- Reacțiile adverse trebuie raportate prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

Păstrarea Veklury în siguranță

- **Înainte de utilizare**, acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se utiliza după data de expirare, marcată pe flacoane/cutii după EXP.
- Veklury pulbere are culoare albă spre aproape albă până la galbenă. Culoarea nu afectează stabilitatea medicamentului.
- **Odată reconstituit**, Veklury trebuie diluat imediat.
- **După diluare**, Veklury trebuie administrat imediat. Dacă este necesar, pungile de soluție diluată pot fi păstrate timp de până la 24 ore la temperatura camerei (20°C până la 25°C) sau timp de până la 48 ore la frigider (2°C până la 8°C). Nu lăsați să treacă mai mult de 48 ore între diluare și administrare.

A nu se reutiliza sau păstra cantitățile neutilizate de pulbere, soluție reconstituită sau soluție diluată de Veklury.

Informații în alte limbi

- Scanați codul de mai jos folosind un dispozitiv mobil pentru a obține informațiile în diferite limbi.

A se include codul QR www.veklury.eu

Acest prospect a fost revizuit în