

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 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cu greutatea de cel puțin 3 kg):

- cu pneumonie care necesită oxigenoterapie (cu flux de oxigen scăzut sau crescut sau alte forme de suport ventilator neinvaziv, la începutul tratamentului)
- care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19

(vezi pct. 5.1)

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

Tabelul 1: Doza recomandată la adulți și pacienți copii și adolescenți

	Administrată sub formă de perfuzie intravenoasă		
	Adulți	Pacienți copii și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 40 kg)	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni (cu greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg)
Ziua 1 (doză unică de încărcare)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ziua 2 și ulterior (o dată pe zi)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelul 2: Durata tratamentului

	Adulți	Pacienți copii și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 40 kg)	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni (cu greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg)
Pacienți cu pneumonie care necesită oxigenoterapie	Zilnic timp de cel puțin 5 zile și nu mai mult de 10 zile.	Zilnic timp de cel puțin 5 zile și nu mai mult de 10 zile.	Zilnic timp de până la 10 zile în total.
Pacienți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19	Zilnic timp de 3 zile, începând cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.	Zilnic timp de 3 zile, începând cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.	Zilnic timp de 3 zile, începând cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.

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

Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei aflați pe dializă. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal (BRST) datele de siguranță sunt limitate (vezi pct. 4.4) și se bazează pe durata unui tratament de 5 zile. Momentul administrării de remdesivir nu trebuie planificat în raport cu dializa (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (Child-Pugh Clasa A, B, C) (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică severă datele de siguranță sunt limitate și se bazează doar pe administrarea unei singure doze de 100 mg.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea remdesivirului la copii cu vârsta mai mică de 4 săptămâni și cu greutatea mai mică de 3 kg nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

Persoane imunocompromise

Siguranța și eficacitatea remdesivir la pacienții imunocoproși 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 3: Viteza de perfuzare recomandată – pentru remdesivir pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, reconstituit și diluat, la adulți și pacienți copii și adolescenți cu greutatea de cel puțin 40 kg

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

Tabelul 4: Viteza de perfuzare recomandată – pentru remdesivir pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, reconstituit și diluat, la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg

Volumul pungii de perfuzie	Durata de perfuzare	Viteza de perfuzare ^a
100 ml	30 minute	3,33 ml/minut
	60 minute	1,67 ml/minut
	120 minute	0,83 ml/minut
50 ml	30 minute	1,67 ml/minut
	60 minute	0,83 ml/minut
	120 minute	0,42 ml/minut
25 ml	30 minute	0,83 ml/minut
	60 minute	0,42 ml/minut
	120 minute	0,21 ml/minut

a Viteza de perfuzare poate fi ajustată pe baza volumului total de perfuzat.

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.

Insuficiență renală

După cum este adecvat din punct de vedere clinic, pacienților trebuie să li se determine valoarea RFG înainte de inițierea tratamentului cu remdesivir și în timpul administrării. Datele de siguranță de la pacienții cu insuficiență renală severă și BRST raportate în cadrul Studiului GS-US-540-5912 au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al remdesivirului. Cu toate acestea, există date limitate privind siguranța la această grupă de pacienți. Prin urmare, ținând cont de expunerea semnificativ mai mare la metabolitul GS-441524, pacienții cu insuficiență renală severă și BRST trebuie monitorizați îndeaproape pentru evenimente adverse în timpul tratamentului cu remdesivir (vezi pct. 5.2).

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.

Excipienți

Acest medicament conține 212 mg sodiu per doză de 100 mg, echivalent cu 10,6% din aportul zilnic maxim de sodiu, recomandat de OMS, de 2 g pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Din cauza antagonismului observat *in vitro*, nu se recomandă administrarea concomitentă de remdesivir și fosfat de clorochină sau sulfat de hidroxiclorochină.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra remdesivirului

In vitro, remdesivirul este un substrat al esterazelor plasmatică și tisulare, al enzimei metabolizante de medicamente CYP3A4 și este un substrat al polipeptidelor transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și al glicoproteinei P (gp-P) cu rol de transportor. GS-704277 (un metabolit al remdesivirului) este un substrat pentru OATP1B1 și OATP1B3.

A fost efectuat un studiu de interacțiune medicamentoasă cu remdesivir. Tabelul 5 sintetizează efectele farmacocinetice ale medicamentelor studiate asupra remdesivirului și metaboliților GS-704277 și GS-441524.

Tabelul 5: Efectul altor medicamente asupra remdesivir și metabolizilor GS-704277 și GS-441524

Medicament administrat concomitent Doză (mg)	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandare privind administrarea concomitentă
Ciclosporină 400 doză unică	remdesivir: C_{max} ↑49% ASC_{inf} ↑89% GS-704277: C_{max} ↑151% ASC_{inf} ↑197%	Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la administrarea concomitentă cu inhibitori ai OATP1B1 și OATP1B3.
	GS-441524: C_{max} ↑17% ASC_{inf} ↔ Nu sunt de așteptat interacțiuni când remdesivir este administrat concomitent cu inhibitori ai OATP1B1/1B3 și/sau gp-P.	
Carbamazepină 300 de două ori pe zi	remdesivir: C_{max} ↓13% ASC_{inf} ↓8% GS-704277: C_{max} ↔ ASC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ ASC_{inf} ↓17% Nu sunt de așteptat interacțiuni când remdesivir este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 sau inhibitori puternici ai CYP3A4.	Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 și/sau gp-P.

NOTĂ: Studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși.

Efectul remdesivirului asupra altor medicamente

Remdesivir nu este un inhibitor semnificativ clinic al CYP3A4, OATP1B1 și OATP1B3. *In vitro*, remdesivir este un inhibitor al UGT1A1, MATE1, OAT3 și OCT1; cu toate acestea, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase semnificative clinic între remdesivir și substraturi ale acestor enzime sau transportori.

Remdesivir nu este un inductor semnificativ clinic al CYP3A4. Remdesivir a indus CYP1A2 *in vitro*; cu toate acestea, nu este de așteptat nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic între remdesivir și substraturi ale CYP1A2.

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu remdesivir. Tabelul 6 prezintă pe scurt efectul remdesivir asupra farmacocineticii medicamentelor studiate.

Tabelul 6: Efectele remdesivir asupra altor medicamente

Medicament administrat concomitent Doză (mg)	Remdesivir Doză (mg)	Interacțiune Modificarea mediei geometrice (%)	Recomandare privind administrarea concomitentă
Midazolam 2,5 doză unică	200 doză unică	C_{max} ↑29% ^a ASC_{inf} ↑20% ^a Nu este de așteptat efect inhibitor când remdesivir este administrat concomitent cu un substrat al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la administrarea concomitentă cu un substrat al CYP3A
Midazolam 2,5 doză unică	200 doză unică urmată de 100 o dată pe zi (10 doze) ^b	C_{max} ↑45% ^c ASC_{inf} ↑30% ^c Nu este de așteptat efect inductor când remdesivir este administrat concomitent cu un substrat al CYP3A	
Pitavastatin 2 doză unică	200 doză unică	C_{max} ↑5% ^a ASC_{inf} ↑17% ^a Nu este de așteptat efect inhibitor când remdesivir este administrat concomitent cu un substrat al OATP1B1/OATP1B3	Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la administrarea concomitentă cu un substrat al OATP1B1/OATP1B3

NOTĂ: Studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși.

a. Fără efect = 1,00 (0,80-1,25).

b. Midazolam administrat cu ultima doză de remdesivir.

c. Fără efect = 1,00 (0,70-1,43).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea remdesivirului la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate din sarcini). Majoritatea expunerilor au avut loc în trimestrul doi, trei sau nu se cunoaște trimestrul, iar datele disponibile nu indică niciun risc.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere în cazul expunerilor la metabolitul principal al remdesivirului, la valori aproximativ similare cu cele ale expunerilor terapeutice la om (vezi pct. 5.3).

Din cauza experienței foarte limitate, remdesivir nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină, numai dacă starea clinică a pacientei necesită tratamentul cu acesta. Utilizarea în trimestrul doi și trei de sarcină poate fi luată în considerare.

Femeile de vârstă fertilă trebuie să ia în considerare utilizarea măsurilor contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

Remdesivir și principalul său metabolit sunt excretați în laptele matern în cantități foarte mici după administrare intravenoasă. Nu sunt așteptate efecte clinice la nou-născut datorită transferului redus în laptele matern și a biodisponibilității orale scăzute.

Deoarece experiența clinică este limitată, o decizie privind alăptarea în timpul tratamentului trebuie luată după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacientă în parte.

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 șobolan, 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

Este de așteptat 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 7 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 7: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Rare	hipersensibilitate
Cu frecvență necunoscută	reacție anafilactică, șoc anafilactic
<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, creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT), ale aspartat aminotransferazei (AST) sau ale ambelor, la subiecții la care s-a administrat remdesivir, au fost de 1,25 până la 2,5 ori mai mari decât limita superioară a valorii normale (LSVN) (10%) sau de 2,5 până la 5 ori mai mari decât LSVN (4%). În studiile clinice cu pacienți cu COVID-19, incidența valorilor crescute ale transaminazelor a fost similară la pacienții tratați cu remdesivir comparativ cu placebo sau standardul de îngrijire.

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 2 ori mai scăzut decât LSVN) 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. 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.

Pacienți cu insuficiență renală

În studiul GS-US-540-5912, s-a administrat remdesivir timp de până la 5 zile unui număr de 163 de pacienți spitalizați cu COVID-19 confirmat și insuficiență renală acută, boală renală cronică sau BRST pe hemodializă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datele de siguranță provenite de la acești pacienți au fost comparabile cu profilul de siguranță cunoscut al remdesivirului. În același studiu, incidența timpului de protrombină crescut sau a INR-ului crescut a fost mai mare la pacienții tratați cu remdesivir comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, nefiind observată nicio diferență în ceea ce privește incidența evenimentelor hemoragice între cele două grupe (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței remdesivirului la copiii cu COVID-19, cu vârsta de 4 săptămâni și peste și cu greutatea de cel puțin 3 kg, se bazează pe datele dintr-un studiu clinic deschis de fază II/III (studiul GS-US-540-5823) la pacienți care au fost tratați cu remdesivir (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice cu remdesivir la adulți.

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. Într-un studiu clinic farmacologic, la 60 de subiecți sănătoși a fost administrată o doză unică de remdesivir de 600 mg, pe parcursul a 30 de minute, echivalentă cu de 3 ori doza terapeutică de încărcare de 200 mg. Greața și/sau vărsăturile (gradele 1-2) au fost raportate la 33 (55%) dintre subiecți. Un subiect (2%) a prezentat creșteri ale valorilor AST și ALT (gradul 4), fără creșterea bilirubinei.

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 adenozin-nucleotidic, metabolizat în interiorul celulelor gazdă pentru a forma metabolitul activ farmacologic nucleozid-trifosfat. Remdesivir trifosfat acționează ca analog al adenozin-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-ul 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% (CE_{50}) 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 CE_{50} de 280 nM după 72 de ore de tratament și, respectiv, 115 nM după 48 de ore de tratament. Valorile CE_{50} 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 semnificative 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 a valorilor CE_{50} sub pragul de modificare a sensibilității *in-vitro* de 2,8 ori) comparativ cu izolatele clinice ale variantelor de SARS-CoV-2 în comparație cu izolatele SARS-CoV-2 din tulpina anterioară (tulpina A), inclusiv variantele Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) și variantele Omicron (inclusiv B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 și XBF). Pentru aceste variante, modificarea valorilor CE_{50} s-a situat între 0,2 și 2,3 în raport cu un izolat de tulpină SARS-CoV-2 anterior (tulpina A). Utilizând sistemul de repliconi SARS-CoV-2, remdesivir a menținut o activitate antivirală similară (modificare a valorilor CE_{50} sub pragul de modificare a sensibilității *in-vitro* de 2,5 ori) comparativ cu subvariantele Omicron BA.2.86 și XBB.1.9.2 comparativ cu repliconii de referință de tip sălbatic (tulpina B).

Rezistență

În culturi celulare

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-dependentă, conferind CE_{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-dependentă 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.

În studii clinice

În cadrul studiului NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), printre 61 de pacienți cu date disponibile privind secvențierea la momentul inițial și după momentul inițial, rata de substituții emergente în ARN-polimeraza dependentă de ARN viral a fost similară la pacienții tratați cu remdesivir comparativ cu placebo. La 2 pacienți tratați cu remdesivir, au fost observate substituții în ARN-polimeraza ARN-dependentă, identificate anterior în cadrul experimentelor de selecție a rezistenței (V792I sau C799F) și asociate cu o modificare redusă a susceptibilității la remdesivir ($\leq 3,4$ ori). La pacienții tratați cu remdesivir nicio altă substituție observată în ARN-polimeraza ARN-dependentă, nu a fost asociată cu rezistența la remdesivir.

În studiul GS-US-540-5773, dintre 19 pacienți tratați cu remdesivir care au avut date disponibile privind secvențierea la momentul inițial și după momentul inițial, la 4 pacienți au fost observate substituții în ARN-polimeraza virală dependentă de ARN (nsp12). Substituțiile T76I, A526V, A554V și C697F nu au fost asociate cu rezistența la remdesivir ($\leq 1,45$ ori modificare în susceptibilitate). Efectul substituției E665K asupra susceptibilității la remdesivir nu a putut fi determinat din cauza lipsei de replicare.

În studiul GS-US-540-9012, printre 244 de pacienți cu date disponibile privind secvențierea, la momentul inițial și după momentul inițial, frecvența apariției substituțiilor în ARN-polimeraza dependentă de ARN viral a fost similară la pacienții tratați cu remdesivir comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. La un pacient tratat cu remdesivir, a apărut o substituție în ARN-polimeraza dependentă de ARN (A376V), aceasta fiind asociată cu o reducere a susceptibilității la remdesivir *in vitro* (de 12,6 ori). Nicio altă substituție, în ARN-polimeraza ARN-dependentă sau în alte proteine ale complexului de replicare-transcripție, observată la pacienții tratați cu remdesivir, nu a fost asociată cu rezistența la remdesivir.

În studiul GS-US-540-5912, printre 60 de pacienți cu date disponibile privind secvențierea, la momentul inițial și după momentul inițial, substituții în ARN-polimeraza dependentă de ARN viral au apărut la 8 pacienți tratați cu remdesivir. La 4 pacienți tratați cu remdesivir, au apărut substituții în ARN-polimeraza dependentă de ARN (M794I, C799F sau E136V), acestea fiind asociate cu o reducere a susceptibilității la remdesivir *in vitro* (de $\leq 3,5$ ori). Nicio altă substituție în ARN-polimeraza dependentă de ARN, observată la pacienții tratați cu remdesivir, nu a fost asociată cu rezistența la remdesivir.

În studiul GS-US-540-5823, în rândul pacienților cu date disponibile privind secvențierea la momentul inițial și după momentul inițial, substituții în ARN-polimeraza dependentă de ARN viral (A656P și G670V) au fost observate la unul dintre cei 23 de pacienți tratați cu remdesivir. Substituțiile observate nu au fost asociate cu rezistența 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 durată 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; ÎI 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; ÎI 95% 0,8 până la 1,53); probabilitatea ameliorării pe scala ordinală în grupul căruia i s-a administrat remdesivir în Ziua 15, comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo, a fost după cum urmează: raportul probabilităților de 1,2; ÎI 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; ÎI 95% 1,14 până la 1,58; $p < 0,001$); probabilitatea ameliorării pe scala ordinală în grupul căruia i s-a administrat remdesivir în Ziua 15, comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo, a fost după cum urmează: raportul probabilităților de 1,6; ÎI 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; ÎI 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; [ÎI 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 8.

Tabelul 8: 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. Tuturor pacienților 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); [Î 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); [Î 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, inclusiv 8 adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 40 kg), 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: vârstă ≥ 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.

Pacienților tratați cu remdesivir li s-a administrat 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-americani; indicele de masă corporală mediu a fost de $30,7 \text{ kg/m}^2$. 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 de $6,3 \log_{10}$ 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. Analiza exploratorie post-hoc a probelor pentru testarea opțională a markerilor biologici a evidențiat că 14,8% dintre pacienți au prezentat un status serologic pozitiv la momentul inițial, iar 37,7% au prezentat un status serologic negativ (47,5% nu și-au dat consimțământul pentru prelevarea opțională de markeri biologici).

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% (ÎI 95%, 1,8% până la 7,5%). În Ziua 28 nu s-a observat niciun deces. Șase dintre cele 17 evenimente de spitalizare au apărut la participanți al căror status serologic la momentul inițial era cunoscut (status serologic pozitiv: $n=0$ în grupul de tratament cu remdesivir și $n=2$ în grupul cu administrare placebo; status serologic negativ: $n=2$ în grupul de tratament cu remdesivir și $n=2$ în grupul cu administrare placebo). Unsprezece dintre cele 17 evenimente de spitalizare au apărut la participanți al căror status serologic la momentul inițial nu era cunoscut în grupul cu administrare placebo, în timp ce în grupul de tratament cu remdesivir nu a fost raportat niciun eveniment. Nu poate fi trasă nicio concluzie privind eficacitatea în subgrupurile stratificate în funcție de statusul serologic, din cauza numărului scăzut de pacienți cu status serologic cunoscut și a ratei generale scăzute a evenimentelor.

Studiul GS-US-540-5912 la pacienții cu COVID-19 și insuficiență renală

Un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul GS-US-540-5912) a evaluat remdesivir 200 mg o dată pe zi timp de 1 zi, urmat de remdesivir 100 mg o dată pe zi timp de 4 zile (pentru un total de până la 5 zile de terapie administrată intravenos) la 243 de pacienți adulți internați cu COVID-19 confirmat și insuficiență renală confirmată. Studiul a inclus 90 de pacienți (37%) cu IRA (definită ca o creștere de 50% a creatininei serice într-o perioadă de 48 de ore, care a fost susținută timp de ≥ 6 ore în ciuda îngrijirii de susținere), 64 de pacienți (26%) cu BRC (valoare RFG < 30 ml/minut) și 89 de pacienți (37%) cu ESRD (valoare RFG < 15 ml/minut) care necesitau hemodializă. Pacienții au fost randomizați într-un raport 2:1, stratificați după ESRD, necesarul de oxigen cu debit mare și regiune (SUA față de în afara SUA) pentru a li se administra remdesivir ($n=163$) sau placebo ($n=80$), plus standardul de îngrijire.

La momentul inițial, vârsta medie a fost de 69 de ani (62% dintre pacienți având vârsta de 65 de ani sau peste); 57% dintre pacienți erau bărbați, 67% erau albi, 26% erau negri și 3% erau asiatici. Cei mai frecvenți factori de risc la momentul inițial au fost hipertensiunea arterială (89%), diabetul zaharat (79%) și bolile cardiovasculare sau cerebrovasculare (51%); distribuția factorilor de risc a fost similară între cele două grupuri de tratament. În total, 45 de pacienți (19%) erau pe oxigen cu debit mare, 144 (59%) pe oxigen cu debit scăzut și 54 (22%) erau pe aer ambiant la momentul inițial; niciun pacient nu a fost pus sub ventilație mecanică invazivă (VMI). În total, 182 de pacienți (75%) nu urmau terapie de substituție renală, iar 31 de pacienți (13%) primiseră un vaccin pentru COVID-19. Studiul a fost închis prematur din cauza problemelor de fezabilitate și nu a avut puterea de a evalua criteriile finale de evaluare primare (deces din toate cauzele sau VMI până în ziua 29) și secundare de eficacitate din cauza numărului de înrolări mai mic decât cel preconizat.

Intervalul QT

Într-un studiu QT/QTc complex, în care 60 de subiecți sănătoși au primit un tratament unic cu 600 mg de remdesivir, nu s-a observat niciun efect asupra intervalului QTc.

Copii și adolescenți

Studiul GS-US-540-5823 este un studiu clinic deschis cu un singur braț, în care au fost înrolați 58 de pacienți de la naștere până la vârsta de cel mult 18 ani, în care au fost evaluate farmacocinetica și siguranța remdesivirului la 53 de pacienți cu COVID-19, cu vârsta de cel puțin 28 de zile și cu greutatea de cel puțin 3 kg. Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost secundare și au fost analizate descriptiv și, prin urmare, ar trebui interpretate cu atenție.

Sugari, copii și adolescenți (Cohortele 1-4 și 8) ($n = 53$): Pacienților cu greutatea ≥ 40 kg li s-a administrat remdesivir 200 mg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 100 mg o dată pe zi în zilele următoare (mai exact, doza pentru adult); pacienților cu greutatea ≥ 3 kg și < 40 kg li s-a administrat remdesivir 5 mg/kg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 2,5 mg/kg o dată pe zi în zilele următoare. Expunerea (intervalul) mediană la remdesivir a fost de 5 (1, 10) zile.

La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 7 ani (interval: 0,1 ani - 17 ani); 57% au fost de sex feminin; greutatea mediană a fost de 24,6 kg (interval: 4 kg până la 192 kg). În total, 19 pacienți (37%) erau obezi (IMC-pentru-vârstă $\geq$ percentila 95); 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) și 4 (80%)

pacienți din Cohortele 1, 2, 3, 4 și, respectiv, 8. În total, la momentul inițial, la 12 pacienți (23%) s-a instituit suport ventilator mecanic invaziv (scor de 2 pe o scală ordinală de 7 puncte), la 18 (34%) s-au utilizat suport ventilator neinvaziv sau flux de oxigen crescut (scor de 3); la 10 (19%) s-a utilizat oxigen cu flux scăzut (scor de 4); iar 13 (25%) erau tratați în condițiile de aer ambiant (scor de 5). Durata mediană globală (Q1, Q3) a simptomelor și a spitalizării înainte de prima doză de remdesivir a fost de 5 (3, 7) zile și, respectiv, de 1 (1, 3) zi.

În Cohortele 1-4 și 8, modificarea mediană generală (Q1, Q3) față de valoarea inițială a stării clinice (evaluată pe o scală ordinală de 7 puncte, variind de la deces [scor de 1] până la externarea din spital [scor de 7]), a fost de +2,0 (1,0; 4,0) puncte în Ziua 10. În rândul celor cu scor ordinal ≤ 5 la momentul inițial, proporția celor care au avut o îmbunătățire ≥ 2 puncte în starea clinică în Ziua 10 a fost de 75,0% (39/52); timpul median (Q1, Q3) până la recuperare a fost de 7 (5, 16) zile. În general, 60% dintre pacienți au fost externați până în Ziua 10. La majoritatea pacienților, 92% (49/53) s-a administrat concomitent cel puțin 1 medicament, în afară de remdesivir, pentru tratamentul COVID-19, inclusiv imunomodulatoare și medicamente antiinflamatoare. Trei pacienți au decedat în aceste cohorte în studiu.

Nou-născuți, nou-născuți prematur și sugari (Cohortele 5-7) (n = 5): Nou-născuților la termen cu vârsta între 14 și cel mult 28 de zile și cu greutatea de cel puțin 2,5 kg li s-a administrat remdesivir 5 mg/kg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 2,5 mg/kg o dată pe zi în zilele următoare; nou-născuților la termen cu vârsta mai mică de 14 zile și cu greutatea de cel puțin 2,5 kg la naștere și nou-născuților prematuri și sugarilor cu vârsta mai mică de 56 de zile și cu greutatea de cel puțin 1,5 kg la naștere li s-a administrat remdesivir 2,5 mg/kg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 1,25 mg/kg o dată pe zi în zilele următoare. Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la acești pacienți. În aceste cohorte nu a decedat niciun pacient în studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale remdesivirului au fost investigate la voluntari sănătoși și 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.

Distribuție

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 [^{14}C]-remdesivir 150 mg la subiecții sănătoși, raportul sânge-plasmă al radioactivității [^{14}C] 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 metabolitelor 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. Carboxilesteraza 1 și cathepsina A sunt esterazele responsabile pentru 80% și, respectiv, 10% din metabolizarea remdesivir la nivelul ficatului. 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. Decianarea remdesivirului și/sau a metaboliților acestuia, urmată de conversia ulterioară mediată de rodaneză generează anioni tiocianați. Concentrațiile plasmatice de tiocianați detectate în urma administrării dozelor de remdesivir de 100 mg și 200 mg au fost detectate ca fiind semnificativ sub valorile concentrațiilor endogene în plasma umană.

Eliminare

După administrarea i.v. a unei doze unice de [^{14}C]-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.

Farmacocinetica remdesivir și a metaboliților la adulții cu COVID-19

Expunerile farmacocinetice la remdesivir și metaboliții acestuia la adulții cu COVID-19 sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici^a ai remdesivirului și metaboliților (GS-441524 și GS-704277) în cazul administrării intravenoase repetate a dozei de remdesivir 100 mg la adulți cu COVID-19

Media parametrilor ^b (ÎI 95%)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
$C_{\max}$ (ng/ml)	1650 (1570; 1730)	85,0 (78,8; 91,7)	128 (118; 139)
ASC_{τ} (ng x oră/ml)	983 (946; 1020)	1410 (1290; 1530)	229 (219; 241)
C_{τ} (ng/ml)	ND	38,8 (35,7; 42,2)	ND

ÎI=Interval de încredere; ND=Nedetectabil (la 24 de ore după doză)

a. Estimări farmacocinetice populaționale în cazul administrării perfuziei intravenoase cu remdesivir, pe o durată de 30 minute, timp de 3 zile (Studiul GS-US-540-9012, n=148).

b. Estimări ale mediei geometrice

Alte grupe speciale de pacienți

Sex, rasă și vârstă

În funcție de sex, rasă și vârstă, diferențele farmacocinetice privind expunerea la remdesivir au fost evaluate folosind analiza farmacocinetică populațională. Sexul și rasa nu au influențat farmacocinetica remdesivirului și a metaboliților săi (GS-441524 și GS 704277). Expunerile farmacocinetice la metabolitul GS-441524 au fost ușor crescute la pacienții spitalizați cu COVID-19, cu vârsta ≥ 60 ani; cu toate acestea, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

Sarcina

În studiul CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), expunerile medii (ASC_{τ} , $C_{\max}$, și C_{τ}) la remdesivir și metaboliții acestuia (GS-441524 și GS-704277) au fost comparabile cu cele ale femeilor gravide și non-gravide de vârstă fertilă.

Copii și adolescenți

Modelele farmacocinetice populaționale pentru remdesivir și metaboliții săi circulanți (GS-704277 și GS-441524), dezvoltate folosind date cumulate din studiile efectuate la subiecți sănătoși și la adulți și pacienți copii și adolescenți cu COVID-19, au fost utilizate pentru a prezice expunerile farmacocinetice la 50 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 28 de zile și < 18 ani și cu greutatea ≥ 3 kg (studiul GS-US-540-5823) (Tabelul 10). Expunerile medii geometrice (ASC_{τ} , $C_{\max}$ și C_{τ})

pentru pacienții cu vârsta ≥ 28 de zile și < 18 ani și cu greutatea ≥ 3 kg (Cohortele 1-4 și 8, n = 50) la dozele administrate au fost cu 1% până la 40% mai mari pentru remdesivir, cu 26% mai mici până la 4% mai mari pentru GS-441524 și cu 13% mai mici până la 95% mai mari pentru GS-704277 comparativ cu cele la pacienții adulți cu COVID-19 internați. Diferențele nu au fost considerate relevante din punct de vedere clinic. Expunerile plasmatice la excipientul betadex sulfobutil eter de sodiu au fost, în general, similare pentru toți pacienții copii și adolescenți la dozele administrate în studiul GS-US-540-5823 și au fost similare comparativ cu ale adulților cu funcție renală normală, deși datele sunt foarte limitate.

Tabelul 10: Estimarea parametrilor farmacocinetici^a pentru remdesivir plasmatic la starea de echilibru, GS-441524 și GS-704277 la pacienți adulți și copii și adolescenți cu COVID-19 internați

Mediana parametrilor ^b	Pacienți copii și adolescenți					Pacienți adulți internați (N=289)
	Cohorta 1	Cohorta 8	Cohorta 2	Cohorta 3	Cohorta 4	
	12 până la <18 ani și cu greutate ≥40 kg (N=12)	<12 ani și cu greutate ≥40 kg (N=5)	28 zile până la <18 ani și cu greutate 20 până la <40 kg (N=12)	28 zile până la <18 ani și cu greutate 12 până la <20 kg (N=11)	28 zile până la <18 ani și cu greutate 3 până la <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	2220	2440	2990	2570	2460	2160
ASC _{tau} (ng x oră/ml)	1450	1430	1990	1940	1500	1420
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	85,3	96,5	106	105	120	116
ASC _{tau} (ng x oră/ml)	1480	1460	1520	1530	1660	1930
C _{tau} (ng/ml)	44,1	42,3	44,5	44,3	47,8	55,3
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	163	219	367	223	267	188
ASC _{tau} (ng x oră/ml)	390	351	574	390	390	400

a Parametrii farmacocinetici au fost simulați folosind modelul PopPK cu o durată de 0,5 ore pentru perfuziile cu remdesivir.

b Estimările mediane geometrice.

Pacienții copii și adolescenți internați sunt din studiul GS-US-540-5823; pacienților li s-a administrat 200 mg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 100 mg o dată pe zi în zilele următoare (Cohorta 1 și 8), sau 5 mg/kg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 2,5 mg/kg o dată pe zi în zilele următoare (Cohorta 2-4) pe o durată totală a tratamentului de până la 10 zile.

Adulții internați sunt din studiul CO-US-540-5844 (un studiu randomizat de fază III pentru evaluarea eficacității și activității antivirale a remdesivir la pacienții cu formă gravă de COVID-19); pacienților li s-a administrat 200 mg în Ziua 1, urmat de administrarea de remdesivir 100 mg o dată pe zi în zilele următoare (durată totală a tratamentului 10 zile).

Insuficiență renală

Farmacocinetica remdesivirului și a metabolizilor săi (GS-441524 și GS-704277) și a excipientului betadex sulfobutil eter de sodiu a fost evaluată la subiecți sănătoși, cei cu afectare renală ușoară (RFGe 60-89 ml/minut), moderată (RFGe 30-59 ml/minut), severă (RFGe 15-29 ml/minut), sau cu BRST (RFGe < 15 ml/minut), care erau sau nu pe hemodializă, după o singură doză de până la 100 mg de remdesivir (Tabelul 11); și într-un studiu de fază 3 la pacienți cu COVID-19 cu funcție renală redusă sever (RFGe < 30 ml/minut) cărora li s-a administrat remdesivir 200 mg în ziua 1, urmat de 100 mg din ziua 2 până în ziua 5 (Tabelul 12).

Expunerea farmacocinetică la remdesivir nu a fost afectată de funcția renală sau de momentul administrării remdesivirului în raport cu dializa. Expunerile la GS-704277, GS-441524 și betadex sulfobutil eterul de sodiu au fost de până la 2,8 ori, 7,9 ori și, respectiv, 20 de ori mai mari la cei cu insuficiență renală decât la cei cu funcție renală normală, aspect care nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic pe baza datelor de siguranță limitate disponibile. Nu este necesară ajustarea dozei de remdesivir la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei aflați pe dializă.

Tabelul 11: Comparația statistică a parametrilor farmacocinetici a unei doze unice^a de remdesivir și a metabolizilor acestuia (GS-441524 și GS-704277) între subiecții adulți cu funcție renală scăzută^b (afectare renală ușoară, moderată, severă și BRST) și subiecții adulți cu funcție renală normală

Raportul MGCMMP ^c (ÎÎ 90%)	60-89 ml pe minut N=10	30-59 ml pe minut N=10	15-29 ml pe minut N=10	< 15 ml pe minut		
				Pre-hemodializă N=6	Post-hemodializă N=6	Fără dializă N=3
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	96,0 (70,5; 131)	120 (101; 142)	97,1 (83,3; 113)	89,1 (67,1; 118)	113 (79,4; 160)	93,9 (65,4; 135)
ASC _{inf} (ng x oră/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 _{max} (ng/ml)	107 (90; 126)	144 (113; 185)	168 (128; 220)	227 (172; 299)	307 (221; 426)	300 (263; 342)
ASC _{inf} ^d (ng x oră/ml)	119 (97; 147)	202 (157; 262)	326 (239; 446)	497 (365; 677)	622 (444; 871)	787 (649; 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	225 (120; 420)	183 (134; 249)	127 (96,1; 168)	143 (100; 205)	123 (83,6; 180)	176 (119; 261)
ASC _{inf} (ng x oră/ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

ÎÎ=Interval de încredere; MGCMMP = media geometrică a celor mai mici pătrate

- a Expunerile au fost estimate utilizând analiza necompartimentală dintr-un studiu de fază I dedicat insuficienței renale, GS-US-540-9015; s-au administrat doze unice de până la 100 mg; fiecare subiect cu insuficiență renală a avut un subiect adult corespunzător cu funcție renală normală (RFG_e ≥ 90 ml/min/1,73 m²), același sex, un indice de masă corporală similar (IMC ± 20%) și aceeași vârstă (±10 ani)
Subiecții cu funcție renală redusă și subiecții adulți corespunzători cu funcție renală normală au primit aceeași doză de remdesivir.
- b RFG_e a fost calculat utilizând ecuația modificării dietei în bolile renale și a fost raportată în ml/minut/1,73 m²
- c Raportul calculat pentru compararea parametrilor FC ai subiecților de test (subiecți cu funcție renală redusă) cu cei ai subiecților de referință (subiecți cu funcție renală normală)
- d ASC_{0-72h} pentru subiecții pe hemodializă.

Tabelul 12: Parametrii farmacocinetici^a ai remdesivirului și ai metabolizilor (GS-441524 și GS-704277) după administrarea i.v. de remdesivir (200 mg în ziua 1, urmat de 100 mg zilnic în zilele 2-5) la adulți cu COVID-19 și funcție renală sever redusă (RFG_e < 30 ml/min/1,73 m²)

Parametru Medie ^b (percentilă, a 5-a, a 95-a)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (890; 4360)	349 (72,4; 818)	232 (61,9; 613)
ASC _{tau} (ng x oră/ml)	1700 (1030; 2970)	7580 (1630; 18600)	919 (509; 1620)

- a Estimările FC populaționale pentru perfuzia administrată intravenos cu durată de 30 de minute de remdesivir timp de 5 zile (Studiul GS-US-540-5912, n=90).
- b Estimările mediei geometrice.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica remdesivirului și a metabolizilor săi (GS-441524 și GS-70277) a fost evaluată la pacienții sănătoși și la cei cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh Clasa B sau C) în urma administrării unei singure doze de 100 mg remdesivir. În ceea ce privește subiecții cu funcție hepatică normală, expunerile medii (ASC_{inf} , C_{max}) la remdesivir și GS-704277 au fost comparabile în insuficiența hepatică moderată și de până la 2,4 ori mai mari în insuficiența hepatică severă; cu toate acestea, creșterea nu a fost considerată semnificativă clinic.

Spitalizare

Expunerile farmacocinetice la remdesivir la pacienții internați cu pneumonie severă cauzată de COVID-19 au fost în general în intervalul de expunere observat pentru pacienții nespitalizați. Nivelurile metabolizilor GS-704277 și GS-441524 au fost ușor crescute.

Interacțiuni

In vitro:

Remdesivirul a inhibat CYP3A4. La concentrații relevante fiziologic (starea de echilibru), remdesivirul sau metabolizii săi GS-441524 și GS-704277 nu au inhibat CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2D6. Remdesivir nu este un inhibitor dependent de timp al enzimelor CYP450.

Remdesivirul a indus CYP1A2 și, posibil, CYP3A4, dar nu și CYP2B6.

Datele nu indică nicio inhibare semnificativă clinic a UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 sau 2B7 de către remdesivir sau metabolizii săi GS-441524 și GS-704277. Remdesivirul, dar nu și metabolizii săi, a inhibat UGT1A1.

Pentru GS-441524 și GS-704277, UGT1A3 a fost singura enzimă prin intermediul căreia s-a putut detecta metabolizarea.

Remdesivirul a inhibat OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 și OATP1B3.

La concentrații relevante fiziologic, remdesivirul și metabolizii săi nu au inhibat gp-P și BCRP (vezi pct. 4.5).

In vivo:

Pe baza studiilor de interacțiune medicamentoasă cu remdesivir, nu este de așteptat nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic cu substraturile CYP1A2, CYP3A4 (inclusiv dexametazonă), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 și OATP1B3.

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 șobolan, administrarea de doze cu valori > 3 mg/kg și zi, timp de până la 4 săptămâni a avut ca rezultat descoperiri sugestive pentru leziuni renale și/sau disfuncție renală. Expunerile sistice (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 (șobolan 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).

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 similare cu expunerea la om, în cazul administrării dozei recomandate la om (DRO).

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

4 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 și apoi se va introduce acul în centrul dopului flaconului.
 - Flaconul se va elimina dacă vidul nu trage apa sterilă pentru preparate injectabile în flacon.
- Se va utiliza numai **apă sterilă** 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.

Adulți și pacienți copii și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 40 kg)

- Se va folosi Tabelul 13 pentru a determina volumul de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă care va fi extras din punga de perfuzie.

Tabelul 13: 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 punga 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 13.
- Volumul necesar de remdesivir se va extrage folosind o seringă cu dimensiuni corespunzătoare, conform Tabelului 13. Se va arunca orice parte neutilizată rămasă în flaconul de remdesivir.
- Se va transfera volumul necesar de remdesivir în punga 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).

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și greutatea între 3 kg și mai puțin de 40 kg)

- Se diluează în continuare concentratul de remdesivir 100 mg/20 ml (5 mg/ml), utilizând clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație fixă de 1,25 mg/ml.
- Pentru soluția perfuzabilă de remdesivir 1,25 mg/ml volumul total necesar pentru perfuzare este calculat în funcție de greutate, pe baza schemelor terapeutice recomandate la copii și adolescenți, cu valori ale dozelor de 5 mg/kg pentru doza de încărcare și de 2,5 mg/kg pentru fiecare doză de întreținere.
- Pentru administrarea la copii și adolescenți trebuie să se utilizeze pungi de perfuzie mici cu clorură de sodiu 0,9% (de exemplu, 25, 50 sau 100 ml) sau o seringă de dimensiuni adecvate. Doza recomandată se administrează prin perfuzie i.v. într-un volum total dependent de doză, pentru a obține concentrația vizată de remdesivir de 1,25 mg/ml.
- Se poate utiliza o seringă pentru a administra volume < 50 ml.

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: 12 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://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**

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).

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

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.

Dacă Veklury a fost prescris copilului dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect sunt adresate copilului dumneavoastră (în acest caz vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

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 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cu greutatea de cel puțin 3 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).
- 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 (enumerate 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 rinichii.** Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza dacă aveți probleme cu rinichii, pentru a fi în siguranță.
- **Dacă sunteți imunocompromis.** Medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai atent dacă sistemul dumneavoastră imunitar 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, este posibil să vi se efectueze analize de sânge înainte de începerea tratamentului. Pacienților tratați cu Veklury este posibil să li se efectueze 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.

Copii și adolescenți

Veklury nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 4 săptămâni sau copiilor cu greutatea mai mică de 3 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.

→ **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 care să confirme siguranța utilizării Veklury în primul trimestru de sarcină. Veklury trebuie administrat numai dacă beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc riscurile potențiale la mamă și copilul nenăscut. **Discutați cu medicul dumneavoastră nevoia de utilizare a măsurilor contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Veklury.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă alăptați. Veklury trece în laptele matern în cantități foarte mici. Deoarece există o experiență limitată de utilizare în timpul alăptării

trebuie să discutați cu precauție, cu medicul dumneavoastră, continuarea sau întreruperea alăptării în timpul tratamentului cu Veklury.

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 *emulsificator de ciclodextrină* care ajută medicamentul să se disperseze în organism.

Veklury conține sodiu

Acest medicament conține 212 mg sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare unitate de dozare de 100 mg. Aceasta este echivalentă cu 10,6% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

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 pentru adulți și copii	Adulți	Copii (cu greutatea de cel puțin 40 kg)	Copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni (cu greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg)
Ziua 1 (doză unică inițială)	200 mg	200 mg	5 mg/kg greutate corporală
Ziua 2 și ulterior (o dată pe zi)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg greutate corporală

Cât durează tratamentul

	Adulți	Copii (cu greutatea de cel puțin 40 kg)	Copii cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni (cu greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg)
Pacienți cu pneumonie care necesită oxigenoterapie	Zilnic timp de cel puțin 5 zile . Poate fi extins până la 10 zile în total .	Zilnic timp de cel puțin 5 zile . Poate fi extins până la 10 zile în total .	Zilnic timp de până la 10 zile în total .
Pacienți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19	Zilnic timp de 3 zile , începând în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor de COVID-19.	Zilnic timp de 3 zile , începând în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor de COVID-19.	Zilnic timp de 3 zile , începând în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor de COVID-19.

Citiți *Instrucțiuni 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)
 - Erupție 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, șoc anafilactic (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)
- Erupție trecătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate 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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://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 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și cu greutatea de cel puțin 3 kg):

- cu pneumonie care necesită oxigenoterapie (cu flux de oxigen scăzut sau crescut sau alte forme de suport ventilator neinvaziv, la începutul tratamentului).
- 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 25 ml, 50 ml, 100 ml sau 250 ml de clorură de sodiu 0,9%, pe o perioadă de 30 până la 120 minute.

Tabelul 1: Doza recomandată la adulți și pacienți copii și adolescenți

	Adulți	Pacienți copii și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 40 kg)	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni (cu greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg)
Ziua 1 (doză unică de încărcare)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ziua 2 și ulterior (o dată pe zi)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelul 2: Durata tratamentului

	Adulți	Pacienți copii și adolescenți (cu greutatea de cel puțin 40 kg)	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni (cu greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg)
Pacienți cu pneumonie care necesită oxigenoterapie	Zilnic timp de cel puțin 5 zile și nu mai mult de 10 zile.	Zilnic timp de cel puțin 5 zile și nu mai mult de 10 zile.	Zilnic timp de până la 10 zile în total.
Pacienți care nu necesită oxigenoterapie și care sunt supuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19	Zilnic timp de 3 zile, începând cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.	Zilnic timp de 3 zile, începând cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.	Zilnic timp de 3 zile, începând cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de COVID-19 și în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.

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

După cum este adecvat din punct de vedere clinic, pacienților trebuie să li se determine funcția renală înainte de inițierea tratamentului cu remdesivir și în timpul administrării.

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, pulberea 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 și se introduce acul în centrul dopului flaconului.
- 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 sterilă** 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.
- 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.

Instrucțiuni privind diluarea pentru adulți și pacienți copii și adolescenți cu greutatea de cel puțin 40 kg

Folosind Tabelul 3, se va decide cantitatea de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) de extras din punga de perfuzie.

Tabelul 3: Instrucțiuni pentru diluare

Doză	Dimensiunea pungi 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 3.
- Se va extrage volumul necesar de Veklury reconstituit din flacon, folosind o seringă cu dimensiunea corespunzătoare. Vezi Tabelul 3.
- 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).

Instrucțiuni privind diluarea pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg

- Se diluează în continuare concentratul de remdesivir 100 mg/20 ml (5 mg/ml), utilizând clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație fixă de 1,25 mg/ml.
- Pentru soluția perfuzabilă de remdesivir 1,25 mg/ml volumul total necesar pentru perfuzare este calculat în funcție de greutate, pe baza schemelor terapeutice recomandate la copii și adolescenți, cu valori ale dozelor de 5 mg/kg pentru doza de încărcare și de 2,5 mg/kg pentru fiecare doză de întreținere.
- Pentru administrare la copii și adolescenți trebuie să se utilizeze pungi de perfuzie mici cu clorură de sodiu 0,9% (de exemplu, 25, 50 sau 100 ml) sau o seringă de dimensiuni adecvate. Doza recomandată se administrează prin perfuzie i.v. într-un volum total dependent de doză, pentru a obține concentrația vizată de remdesivir de 1,25 mg/ml.
- Se poate utiliza o seringă pentru a administra volume < 50 ml.

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 4 sau Tabelul 5.
- 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 4: Viteza de perfuzare la adulți și pacienți copii și adolescenți cu greutatea de 40 kg sau peste

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

Tabelul 5: Viteza de perfuzare la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 4 săptămâni și greutatea de cel puțin 3 kg, dar mai puțin de 40 kg

Volumul pungii de perfuzie	Durata de perfuzare	Viteza de perfuzare ^a
100 ml	30 minute	3,33 ml/minut
	60 minute	1,67 ml/minut
	120 minute	0,83 ml/minut
50 ml	30 minute	1,67 ml/minut
	60 minute	0,83 ml/minut
	120 minute	0,42 ml/minut
25 ml	30 minute	0,83 ml/minut
	60 minute	0,42 ml/minut
	120 minute	0,21 ml/minut

a Viteza de perfuzare poate fi ajustată pe baza volumului total de perfuzat.

Monitorizarea și raportarea reacțiile adverse

- Se va monitoriza pacientul pentru a depista reacții adverse în timpul perfuziei și după perfuzie, conform protocolului terapeutic local.
- Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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.

Acest prospect a fost revizuit în