

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg. Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje roztok remdesiviru o koncentraci 5 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 3 g sodné soli sulfobutoxybetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).
Bílý až bělavý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Veklury je indikován k léčbě onemocnění koronavirem (COVID-19) u:

- dospělých a pediatrických pacientů (ve věku nejméně 4 týdny s tělesnou hmotností nejméně 3 kg) s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby),
- dospělých a pediatrických pacientů (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění COVID-19 (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienty je nutné během podávání remdesiviru monitorovat (viz bod 4.4).

Pacienti léčení remdesivirem ambulantně mají být monitorováni v souladu s lokálními lékařskými postupy. Používejte za podmínek, kdy je možná léčba závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe.

Dávkování

Tabulka 1: Doporučená dávka u dospělých a pediatrických pacientů

| | Podávaná intravenózní infuzí | | |
|--|------------------------------|---|---|
| | Dospělí | Pediatrickí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) | Pediatrickí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg) |
| 1. den (jednorázová úvodní dávka) | 200 mg | 200 mg | 5 mg/kg |
| 2. den a dále (jednou denně) | 100 mg | 100 mg | 2,5 mg/kg |

Tabulka 2: Délka léčby

| | Dospělí | Pediatrickí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) | Pediatrickí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg) |
|---|---|---|---|
| Pacienti s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii | Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů. | Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů. | Denně po dobu celkem až 10 dnů. |
| Pacienti, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění COVID-19 | Denně po dobu 3 dnů , zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků. | Denně po dobu 3 dnů , zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků. | Neuplatňuje se. |

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky remdesiviru (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remdesiviru nebyla posuzována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s eGFR ≥ 30 ml/min dostávali remdesivir k léčbě onemocnění COVID-19 bez úpravy dávky. Remdesivir se nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru nebyla posuzována u pacientů s poruchou funkce jater. Zda je u těchto pacientů zapotřebí úprava dávky, není známo (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost remdesiviru u dětí ve věku do 4 týdnů a s tělesnou hmotností nižší než 3 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Imunokompromitovaní pacienti

Bezpečnost a účinnost remdesiviru u imunokompromitovaných pacientů nebyly dosud stanoveny. K dispozici jsou pouze omezené údaje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Remdesivir je určen k intravenóznímu podání infuzí po rekonstituci a dalším naředění.

Nepodávejte jako intramuskulární injekci.

Pokyny k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před podáním viz v bod 6.6.

Tabulka 3: Doporučená rychlost infuze roztoku remdesiviru získaného rekonstitucí a ředěním prášku pro koncentrát pro infuzní roztok u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

| Objem infuzního vaku | Doba trvání infuze | Rychlost infuze |
|----------------------|--------------------|-----------------|
| 250 ml | 30 min | 8,33 ml/min |
| | 60 min | 4,17 ml/min |
| | 120 min | 2,08 ml/min |
| 100 ml | 30 min | 3,33 ml/min |
| | 60 min | 1,67 ml/min |
| | 120 min | 0,83 ml/min |

Tabulka 4: Doporučená rychlost infuze roztoku remdesiviru získaného rekonstitucí a ředěním prášku pro koncentrát pro infuzní roztok u pediatrických pacientů ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg

| Objem infuzního vaku | Doba infuze | Rychlost infuze ^a |
|----------------------|-------------|------------------------------|
| 100 ml | 30 min. | 3,33 ml/min |
| | 60 min | 1,67 ml/min |
| | 120 min | 0,83 ml/min |
| 50 ml | 30 min. | 1,67 ml/min |
| | 60 min | 0,83 ml/min |
| | 120 min | 0,42 ml/min |
| 25 ml | 30 min. | 0,83 ml/min |
| | 60 min | 0,42 ml/min |
| | 120 min | 0,21 ml/min |

a Rychlost infuze lze upravit podle jejího celkového objemu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita včetně reakcí anafylaktických a na infuzi

Během podání remdesiviru a po něm byly pozorovány hypersenzitivní reakce – zahrnující reakce na infuzi a anafylaktické reakce. Možnými známkami a příznaky jsou hypotenze, hypertenze, tachykardie, bradykardie, hypoxie, horečka, dušnost, sípání, angioedém, vyrážka, nauzea, zvracení, diaforéza a třes. Jako prevenci těchto potíží lze zvážit pomalejší rychlost infuze (max. doba infuze až 120 minut). Podle klinické potřeby sledujte pacienty s ohledem na hypersenzitivní reakce během a po podání remdesiviru. Pacienti léčení remdesivirem ambulantně mají být monitorováni v souladu s lokálními lékařskými postupy. Pokud se objeví známky a příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce, podávání remdesiviru okamžitě přerušete a zahajte odpovídající léčbu.

Zvýšené hladiny aminotransferázy

V rámci klinických hodnocení s remdesivirem byly hlášeny případy zvýšení hladin aminotransferázy, a to u zdravých dobrovolníků i pacientů s onemocněním COVID-19. U všech pacientů je třeba ověřit jaterní funkci před prvním podáním remdesiviru a tam, kde je to klinicky vhodné, ji během léčby monitorovat. Žádné klinické studie s remdesivirem nebyly provedeny u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater lze remdesivir používat pouze v případech, že potenciální přínos převáží riziko.

- Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s hladinou alaninaminotransferázy (ALT) ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot.
- Podávání remdesiviru je třeba přerušit u pacientů, u nichž je pozorována:
 - hladina ALT během léčby remdesivirem ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot. V léčbě lze pokračovat, pokud hladina ALT klesne na < 5 násobek horní hranice normálních hodnot.
 - NEBO zvýšená hladina ALT doprovázená známkami nebo příznaky zánětu jater nebo zvýšením hladin konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz body 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studiích u potkanů a u opic byla pozorována závažná renální toxicita (viz bod 5.3). Mechanismus této renální toxicity není plně znám. Význam u lidí nelze vyloučit.

U všech pacientů je třeba stanovit hodnotu eGFR před prvním podáním remdesiviru a tam, kde je to klinicky vhodné, i během léčby. Remdesivir nelze podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min.

Riziko snížení antivirové aktivity při současném podávání s chlorochinem nebo hydroxychlorochinem

Současné podávání remdesiviru s chlorochin-fosfátem nebo hydroxychlorochin-sulfátem se nedoporučuje vzhledem k údajům *in vitro* ukazujícím na antagonistický účinek chlorochinu na aktivaci intracelulárního metabolismu a antivirovou aktivitu remdesiviru (viz body 4.5 a 5.1)

Imunokompromitovaní pacienti:

Není jasné, zda léčba v trvání 3 dnů je dostatečná k tomu, aby byli viru zbaveni imunokompromitovaní pacienti, u kterých dochází k prodlouženému vylučování viru. Existuje zde potenciální riziko vývoje rezistence. K dispozici jsou pouze omezené údaje.

Pomocné látky

Přípravek Veklury obsahuje sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, která je vylučována ledvinami, a u pacientů se sníženou funkcí ledvin dochází k její akumulaci, čímž může být nepříznivě ovlivněna funkce ledvin. Proto se přípravek Veklury nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Vzhledem k antagonismu pozorovanému *in vitro* se nedoporučuje současné použití remdesiviru s chlorochin-fosfátem nebo hydroxychlorochin-sulfátem.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na remdesivir

Remdesivir je *in vitro* substrátem pro plazmatické a tkáňové esterázy, enzymy cytochromu CYP3A4 metabolizující léčiva, a je také substrátem pro polypeptidové transportéry organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteinu (P-gp). GS-704277 (metabolit remdesiviru) je substrátem pro OATP1B1 a OATP1B3.

S remdesivirem byla provedena studie lékových interakcí. V tabulce 5 jsou shrnuty farmakokinetické účinky hodnocených přípravků na remdesivir a na metabolity GS-704277 a GS-441524.

Tabulka 5: Účinek jiných přípravků na remdesivir a na metabolity GS-704277 a GS-441524

| Současné podávaný přípravek Dávka (mg) | Interakce Geometrický průměr změn (%) | Doporučení k současnému podávání |
|--|--|---|
| Cyklosporin 400 jednorázová dávka | remdesivir: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ Při současném podávání remdesiviru s inhibitory OATP1B1/1B3 a/nebo P-gp se nepředpokládají žádné interakce. | Při současném podávání s inhibitory OATP1B1 a OATP1B3 není nutná úprava dávky remdesiviru. |
| Karbamazepin 300 dvakrát denně | remdesivir: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17 % Při současném podávání remdesiviru se silnými induktory CYP3A4 ani se silnými inhibitory CYP3A4 se nepředpokládají žádné interakce. | Při současném podávání se silnými induktory CYP3A4 a/nebo s induktory P-gp není nutná úprava dávky remdesiviru. |

POZNÁMKA: Studie interakcí provedená u zdravých dobrovolníků.

Účinky remdesiviru na jiné léčivé přípravky

Remdesivir je *in vitro* inhibítozem CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3. Dokud nebudou dostupné příslušné klinické údaje, je třeba současné podávání citlivých substrátů těchto enzymů a/nebo transportérů zvažovat opatrně. Remdesivir indukoval izoenzym cytochromu CYP1A2 a potenciálně i CYP3A *in vitro*. Současné podávání remdesiviru se substráty CYP1A2 nebo CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem může vést ke ztrátě jejich účinnosti.

Dexamethason je substrát CYP3A4, a přestože remdesivir tento izoenzym inhibuje, vzhledem k rychlé clearance remdesiviru po intravenózním podání je nepravděpodobné, že by měl významný vliv na expozici dexamethasonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití remdesiviru u těhotných žen jsou omezené (výsledky méně než 300 těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech při expozicích hlavnímu metabolitu remdesiviru v koncentracích podobných terapeutickým expozicím u lidí neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Remdesivir lze v těhotenství použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se remdesivir vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda má účinky na kojené dítě a tvorbu mateřského mléka.

V testech na zvířatech byl v krvi kojených potkaních mláďat, jejichž matkám byl podáván remdesivir, zjištěn metabolit nukleosidového analogu GS-441524. Proto lze předpokládat vylučování remdesiviru nebo jeho metabolitů do mléka laktujících zvířat.

Vzhledem k možnosti přenosu viru na SARS-CoV-2-negativní kojenice a nežádoucím účinkům léčivého přípravku u kojených dětí je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo zda přerušit/ukončit léčbu remdesivirem, a to na základě přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící matku.

Fertilita

Žádné údaje o účinku remdesiviru na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. U potkaních samců nebyl při podávání remdesiviru zjištěn žádný účinek na páření nebo fertilitu. U samic potkanů však bylo pozorováno zhoršení fertility (viz bod 5.3). Relevance pro člověka není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Předpokládá se, že remdesivir nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na tyto schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

U zdravých dobrovolníků bylo nejčastějším nežádoucím účinkem zvýšení hladin aminotransferáz (14 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů s COVID-19 byla nauzea (4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 6 jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

| Frekvence | Nežádoucí účinek |
|---|---|
| <i>Poruchy imunitního systému</i> | |
| Vzácné | hypersenzitivita |
| Není známo | anafylaktická reakce, anafylaktický šok |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Časté | bolest hlavy |
| <i>Srdeční poruchy</i> | |
| Není známo | sinusová bradykardie* |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | |
| Časté | nauzea |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | |
| Velmi časté | zvýšené hladiny aminotransferáz |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | |
| Časté | vyrážka |
| <i>Vyšetření</i> | |
| Velmi časté | prodloužený protrombinový čas |
| <i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i> | |
| Vzácné | reakce na infuzi |

*Byla hlášena po uvedení na trh, obvykle se normalizovala do 4 dnů po posledním podání remdesiviru bez další intervence

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

U zdravých dobrovolníků, kteří dostávali remdesivir ve studiích, byl nárůst hladiny ALT, AST nebo obou, stupně 1 (10 %) nebo 2 (4 %). V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s COVID-19 (NIAID ACTT-1), se vyskytly abnormální laboratorní hodnoty zvýšené hladiny AST a ALT všech stupňů ($\geq 1,25 \times$ horní hranice normálu (ULN)) u 33 %, resp. 32 % pacientů dostávajících remdesivir v porovnání se 44 %, resp. 43 % pacientů dostávajících placebo. Laboratorní abnormality stupně ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) typu zvýšené hladiny AST a ALT se vyskytly

u 6 %, resp. 3 % pacientů dostávajících remdesivir v porovnání s 8 %, resp. 6 % pacientů dostávajících placebo. V randomizované, otevřené a multicentrické klinické studii (studie GS-US-540-5773) u hospitalizovaných pacientů s těžkým onemocněním COVID-19, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 (n = 200) nebo 10 dnů (n = 197), byly u takto léčených pacientů hlášeny abnormální laboratorní hodnoty zvýšené hladiny AST a ALT všech stupňů u 42 % (ALT), resp. 40 % pacientů (AST). Laboratorní abnormality stupně ≥ 3 typu zvýšené hladiny AST a ALT se vyskytly u 7 % pacientů léčených remdesivirem. V randomizované, otevřené a multicentrické klinické studii (studie GS-US-540-5774) u hospitalizovaných pacientů se středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 (n = 191) nebo 10 dnů (n = 193) (v porovnání se standardní péčí (n = 200)), byly hlášeny abnormální laboratorní hodnoty (bez ohledu na stupeň) zvýšené hladiny AST u 32 % a ALT u 33 % pacientů léčených remdesivirem a 33 %, resp. 39 % pacientů se standardní péčí. Abnormální laboratorní hodnoty stupně ≥ 3 typu zvýšené hladiny AST se objevily u 2 % a ALT u 3 % pacientů u pacientů dostávajících remdesivir a u 6 %, resp. 8 % pacientů se standardní léčbou.

Prodloužený protrombinový čas

V klinické studii (NIAID ACTT-1) u pacientů s onemocněním COVID-19 byla vyšší incidence prodlouženého protrombinového času nebo INR (převážně stupně 1-2) u subjektů, kterým byl podáván remdesivir v porovnání s placebem, přičemž nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci krvácivých příhod mezi těmito dvěma skupinami. Je-li to klinicky vhodné, má být při podávání remdesiviru monitorován protrombinový čas. Ve studii GS-US-540-9012 byla incidence prodlouženého protrombinového času nebo INR u pacientů léčených remdesivirem podobná jako u pacientů, jimž bylo podáváno placebo.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti remdesiviru u dětí s onemocněním COVID-19 ve věku 4 týdny a starších s tělesnou hmotností nejméně 3 kg je založeno na údajích z otevřené klinické studie fáze 2/3 (studie GS-US-540-5823), do které bylo zařazeno 53 pacientů léčených remdesivirem (viz bod 5.1). Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s remdesivirem u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Léčba předávkování remdesivirem má spočívat v základních podpůrných opatřeních, jako je monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Není k dispozici žádné specifické antidotum k léčbě předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AB16

Mechanismus účinku

Remdesivir je proléčivo na bázi nukleotidu adenosinu, které je v hostitelských buňkách metabolizováno na farmakologicky aktivní metabolit, nukleosidtrifosfát. Remdesivir-trifosfát působí jako analog adenosin-trifosfátu (ATP) a kompetuje s přirozeným ATP substrátem o inkorporaci do vznikajících řetězců RNA pomocí SARS-CoV-2 RNA-dependentní polymerázy, což má za následek

opožděnou terminaci řetězce během replikace virové RNA. Jako další mechanismus může remdesivir-trifosfát také inhibovat syntézu virové RNA po jeho zabudování do templátu virové RNA v důsledku přečtení virovou polymerázou, ke kterému může dojít v přítomnosti vyšších koncentrací nukleotidů. Pokud je v templátu virové RNA přítomen nukleotid remdesiviru, je účinnost začlenění vlastního komplementárního nukleotidu narušena, čímž se inhibuje syntéza virové RNA.

Antivirová aktivita

Remdesivir vykazoval aktivitu v buněčné kultuře *in vitro* proti klinickému izolátu SARS-CoV-2 v buňkách primárního epitelu dýchacích cest u člověka (HAE), přičemž 50% účinná koncentrace (EC₅₀) činila 9,9 nM po 48 hodinách léčby. Remdesivir inhiboval replikaci SARS-CoV-2 v kontinuálních lidských plicních epitelálních buněčných liniích Calu-3 a A549-hACE2 s hodnotami EC₅₀ 280 nM po 72 hodinách léčby a 115 nM po 48 hodinách léčby. Hodnoty EC₅₀ remdesiviru proti SARS-CoV-2 ve Vero buňkách činily 137 nM za 24 hodin a 750 nM za 48 hodin po léčbě.

Antivirová aktivita remdesiviru byla antagonizována chlorochin-fosfátem způsobem závislým na dávce, pokud byly oba léky společně inkubovány v klinicky relevantních koncentracích, a to v buňkách HEp-2 infikovaných respiračním syncytiálním virem (RSV). Vyšší hodnoty EC₅₀ remdesiviru byly pozorovány při stoupajících koncentracích chlorochin-fosfátu. Zvyšující se koncentrace chlorochin-fosfátu tlumí tvorbu remdesivir-trifosfátu v buňkách A549-hACE2, HEp-2 a v normálních lidských buňkách bronchiálního epitelu.

Na základě testování *in vitro* zůstala u remdesiviru zachována podobná antivirová aktivita (< 2,5násobná změna) proti klinickým izolátům variant SARS-CoV-2 obsahujících substituci P323L ve virové polymeráze zahrnujících varianty alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), epsilon (B.1.429), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37), iota (B.1.526) a zeta (P.2) v porovnání s izoláty z dřívější linie SARS-CoV-2 (linie A). U klinických izolátů variant delta (B.1.617.2) a omikron (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 a BA.5) byla u remdesiviru rovněž zachována antivirová aktivita (< 0,7násobná změna) proti izolátům SARS-CoV-2 linie A. Antivirová aktivita remdesiviru proti variantám SARS-CoV-2 je uvedena v tabulce 7.

Tabulka 7: Antivirová aktivita remdesiviru proti klinickým izolátům variant SARS-CoV-2

| Linie SARS-CoV-2 | Země, kde byla poprvé zjištěna | Označení podle WHO | Hlavní substituce | EC ₅₀ (nM) remdesiviru | Násobek změny citlivosti | Změna citlivosti |
|------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| A | USA | - | - | 110 | 1,0 | |
| B.1.1.7 | Velká Británie | Alfa | P323L | 192 | 1,58 | Beze změny ^a |
| B.1.351 | Jižní Afrika | Beta | P323L | 141 | 1,19 | Beze změny ^a |
| P.1 | Brazílie | Gama | P323L | 97 | 0,82 | Beze změny ^a |
| B.1.617.2 | Indie | Delta | P323L, G671S | 70 | 0,59 | Beze změny ^a |
| B.1.429 | USA | Epsilon | P323L | 210 | 1,94 | Beze změny ^a |
| P.2 | Brazílie | Zeta | P323L | 151 | 1,17 | Beze změny ^a |
| B.1.526 | USA | Iota | P323L | 258 | 2,33 | Beze změny ^a |
| B.1.617.1 | Indie | Kappa | P323L | 77 | 0,63 | Beze změny ^a |
| C.37 | Peru | Lambda | P323L | 175 | 1,37 | Beze změny ^a |
| B.1.1.529 | Jižní Afrika | Omikron | | | | |
| BA.1 | | | P323L | 44 | 0,45 | Beze změny ^a |
| BA.2 | | | P323L | 25 | 0,23 | Beze změny ^a |
| BA.2.12.1 | | | P323L | 33 | 0,20 | Beze změny ^a |
| BA.4 | | | P323L | 25 | 0,15 | Beze změny ^a |
| BA.5 | | | P323L | 106 | 0,66 | Beze změny ^a |

a Násobek změny: < 2,5 není významný. Žádná varianta nevykazuje snížení citlivosti.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly selektovány izoláty SARS-CoV-2 se sníženou citlivostí na remdesivir. V jedné selekci s GS-441524, mateřským nukleosidem remdesiviru, se vyskytly skupiny viru s expresí kombinace substitucí aminokyselin v pozici V166A, N198S, S759A, V792I, C799F a C799R ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze, která způsobuje 2,7 až 10,4násobné změny EC₅₀. Po individuálním zavedení do rekombinantního viru divokého typu místně cílenou mutagenezí bylo pozorováno 1,7 až 3,5násobné snížení citlivosti na remdesivir. Ve druhé selekci s remdesivirem za použití izolátu SARS-CoV-2 obsahujícího substituci P323L ve virové polymeráze se vyskytla jediná substituce aminokyseliny v pozici V166L. Rekombinantní viry se substitucí v pozici P323L samotné nebo se substitucemi v kombinovaných pozicích P323L+V166L vykazovaly 1,3násobné, resp. 1,5násobné změny citlivosti na remdesivir.

Profilování rezistence na remdesivir u buněčné kultury za použití viru myší hepatitidy CoV hlodavců v buněčné kultuře identifikovalo dvě substituce (F476L a V553L) ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze v reziduiích konzervovaných napříč CoV, které vykazovaly 5,6krát sníženou citlivost na remdesivir. Zavedení těchto substitucí (F480L a V557L) do viru SARS-CoV mělo za následek 6násobné snížení citlivosti na remdesivir v buněčné kultuře a oslabení patogeneze SARS-CoV v myším modelu. Po individuálním zavedení do rekombinantního viru SARS-CoV-2 vykazovaly příslušné substituce jak v pozici F480L, tak v pozici V557L 2násobné snížení citlivosti na remdesivir.

V klinických hodnoceních

Ve studii NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) byla u 61 pacientů s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu míra vznikajících substitucí ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze podobná u pacientů léčených přípravkem Veklury v porovnání s placebem. U 2 pacientů léčených přípravkem Veklury byly pozorovány substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze dříve identifikované v experimentech se selekcí rezistentních kmenů (V792I nebo C799F) a spojené s nízkou násobnou změnou citlivosti na remdesivir ($\leq 3,4$ násobnou). Žádné jiné substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze pozorované u pacientů léčených přípravkem Veklury nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Ve studii GS-US-540-9012 byla u 244 pacientů s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu míra vznikajících substitucí ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze podobná u pacientů léčených přípravkem Veklury v porovnání s placebem. U jednoho pacienta léčeného přípravkem Veklury vznikla jedna substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze (A376V) a byla spojena s poklesem citlivosti na remdesivir *in vitro* (12,6násobným). Žádné jiné substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze či v jiných proteinech komplexu replikace-transkripce pozorované u pacientů léčených přípravkem Veklury nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Ve studii GS-US-540-5823 byly u pacientů s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu pozorovány substituce ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze (A656P a G670V) u jednoho z 23 pacientů léčených remdesivirem. Pozorované substituce nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení u pacientů s onemocněním COVID-19

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

V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen remdesivir v dávce 200 mg podávaný jednou denně 1. den a dále remdesivir 100 mg jednou denně po dobu 9 dnů (celkem až 10 dnů intravenózní léčby) u hospitalizovaných dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 s prokázaným postižením dolních cest dýchacích. Do studie bylo zařazeno 1 062 hospitalizovaných pacientů: 159 (15 %) pacientů s lehkou až středně těžkou formou onemocnění (15 % v obou léčebných skupinách) a 903 (85 %) pacientů s těžkou formou onemocnění (85 % v obou

léčebných skupinách). Lehká až středně těžká forma onemocnění byla definována jako SpO₂ > 94 % a dechová frekvence < 24 dechů za minutu bez doplňkové oxygenoterapie; těžká forma onemocnění byla definována jako SpO₂ ≤ 94 % při vzduchu bez jakékoli úpravy, respirační frekvence ≥ 24 dechů za minutu a požadavek na kyslík nebo požadavek na mechanickou ventilaci. Celkem 285 pacientů (26,8 %) (n = 131 dostávalo remdesivir) bylo na mechanické ventilaci / extrakorporální membránové oxygenaci (ECMO). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 (se stratifikací dle závažnosti onemocnění), aby byli léčeni buď remdesivirem (n = 541), nebo placebem (n = 521), v obou případech s doplněním o standardní léčbu.

Výchozí průměrný věk byl 59 let a 36 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších. 64 % byli muži, 53 % běloši, 21 % černoši, 13 % Asiaté. Nejčastějšími komorbiditami byly hypertenze (51 %), obezita (45 %) a diabetes mellitus 2. typu (31 %); distribuce komorbidit byla mezi oběma léčenými skupinami podobná.

Přibližně 38,4 % (208/541) pacientů podstoupilo 10denní léčebný cyklus s remdesivirem.

Primárním klinickým ukazatelem byla doba do zotavení v průběhu 29 dnů po randomizaci, definovaná buď jako ukončení hospitalizace (s omezením aktivity nebo bez něj a s nutností podávat doma kyslík nebo bez ní), nebo hospitalizace nevyžadující doplňkovou oxygenoterapii a již nevyžadující soustavnou lékařskou péči. Medián doby do zotavení činil 10 dnů ve skupině s remdesivirem a 15 dnů s placebem (poměr rychlosti uzdravení 1,29, [95% CI 1,12 až 1,49], p < 0,001).

Při zařazení (n = 159) nebyl ve stratu pacientů s lehkým až středně závažným onemocněním pozorován žádný rozdíl v čase do zotavení. Medián doby do zotavení byl 5 dní ve skupině s remdesivirem a 7 dní ve skupině s placebem (poměr míry zotavení 1,10; [95% CI 0,8 až 1,53]); pravděpodobnost zlepšení v ordinální škále ve skupině s remdesivirem v 15. den ve srovnání se skupinou s placebem byly následující: poměr šancí, 1,2; [95% CI 0,7 až 2,2, p = 0,562].

U pacientů se závažným onemocněním při zařazení do studie (n = 903) byl medián doby do zotavení 12 dní ve skupině s remdesivirem ve srovnání s 19 dny ve skupině s placebem (poměr míry zotavení, 1,34; [95% CI 1,14 až 1,58]; p < 0,001); pravděpodobnost zlepšení v ordinální škále ve skupině s remdesivirem 15. den ve srovnání se skupinou s placebem byly následující: poměr šancí, 1,6; [95% CI 1,3 až 2,0].

Celkově byla pravděpodobnost zlepšení v ordinální škále vyšší ve skupině s remdesivirem 15. den ve srovnání se skupinou s placebem (poměr šancí, 1,6; [95% CI 1,3 až 1,9], p < 0,001).

29denní mortalita v celkové populaci byla 11,6 % pro skupinu s remdesivirem v porovnání s 15,4 % pro skupinu s placebem (poměr rizik 0,73; [95% CI 0,52 až 1,03]; p = 0,07). Post-hoc analýza 29denní mortality pomocí ordinální škály je uvedena v tabulce č. 8.

Tabulka 8: Výsledky 29denní mortality podle ordinální škály^a ve výchozím stavu — klinické hodnocení NIAID ACTT-1

| | Ordinální škála ve výchozím stavu | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------|---|----------------|
| | 5 | | 6 | |
| | Vyžadující nízký průtok kyslíku | | Vyžadující vysoký průtok kyslíku nebo neinvazivní mechanickou ventilaci | |
| | Remdesivir (n=232) | Placebo (n=203) | Remdesivir (n=95) | Placebo (n=98) |
| 29denní mortalita | 4,1 | 12,8 | 21,8 | 20,6 |
| Poměr rizik^b (95% CI) | 0,30 (0,14, 0,64) | | 1,02 (0,54, 1,91) | |

a Nejednalo se o předem specifikovanou analýzu.

b Poměry rizik pro výchozí podskupiny ordinální škály jsou z nestratifikovaných Coxových modelů proporcionálních rizik.

Studie GS-US-540-5773 u pacientů s těžkým průběhem onemocnění COVID-19

Randomizovaná, otevřená, multicentrická klinická studie (studie 5773) pacientů ve věku nejméně 12 let s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, saturací kyslíkem ≤ 94 %, při vzduchu bez jakékoli úpravy a s

radiologickým důkazem pneumonie porovnávala 200 pacientů, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 dnů se 197 pacienty, kteří dostávali remdesivir po dobu 10 dnů. Všichni pacienti dostali 1. den 200 mg remdesiviru a 100 mg jednou denně další dny s doplněním o standardní péči. Primárním cílovým parametrem byl klinický stav 14. den hodnocený na 7bodové ordinální škále od propuštění z nemocnice po zvyšování hladiny kyslíku a ventilační podporu až po úmrtí.

Pravděpodobnost zlepšení ve 14. den u pacientů randomizovaných do 10denní léčby remdesivirem ve srovnání s pacienty randomizovanými do 5denní léčby byla 0,67 (poměr šancí); [95% CI 0,46 až 0,98]. V této studii byly pozorovány statisticky významné nerovnováhy výchozího klinického stavu. Po úpravě rozdílů mezi skupinami ve výchozím bodu byla pravděpodobnost zlepšení 14. den 0,75 (poměr šancí); [95% CI 0,51 až 1,12]. Kromě toho neexistovaly žádné statisticky významné rozdíly v míře zotavení nebo míře mortality v 5denních a 10denních skupinách, jakmile byly upraveny pro rozdíly mezi skupinami ve výchozím bodu. Hodnota 28denní mortality ze všech příčin byla 12 % oproti 14 % ve skupinách s 5denní a 10denní léčbou.

Studie GS-US-540-9012 u pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19 a se zvýšeným rizikem progresse onemocnění

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická klinická studie k posouzení léčby remdesivirem při ambulantním použití u 562 pacientů včetně 8 dospívajících (ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s potvrzeným onemocněním COVID-19 a s nejméně jedním rizikovým faktorem progresse onemocnění do hospitalizace. Rizikové faktory progresse onemocnění byly: věk ≥ 60 let, chronické onemocnění plic, hypertenze, kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, obezita, imunokompromitovaný stav, chronické lehké nebo středně těžké onemocnění ledvin, chronické jaterní onemocnění, přítomnost maligního nádorového onemocnění nebo srpkovitou anémií. Očkování pacienti byli ze studie vyloučeni.

Pacienti léčení remdesivirem dostávali 200 mg první den a 100 mg jednou denně v následujících dnech po celkovou dobu 3 dnů intravenózně podávané léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1, stratifikováni podle pobytu v kvalifikovaném pečovatelském zařízení (ano/ne), věku (< 60 vs. ≥ 60 let) a regionu (USA vs. mimo USA) k podávání remdesiviru (n = 279) nebo placebo (n = 283) s doplněním o standardní léčbu.

Ve výchozím stavu byl průměrný věk 50 let (přičemž 30 % pacientů bylo ve věku 60 let nebo starších); 52 % bylo mužů, 80 % byli běloši, 8 % byli černoši, 2 % byli Asiaté, 44 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; medián body mass indexu byl 30,7 kg/m². Nejčastější komorbidity byly diabetes mellitus (62 %), obezita (56 %) a hypertenze (48 %). Medián (Q1, Q3) doby trvání symptomů před léčbou byl 5 (3,6) dnů; medián virové nálože ve výchozím stavu byl 6,3 log₁₀ kopií/ml. Demografické údaje a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly mezi léčebnými skupinami s remdesivirem a placebem vyvážené. Post-hoc explorativní analýza nepovinných vzorků na biomarkery ukázala, že 14,8 % pacientů bylo sérologicky pozitivních ve výchozím stavu a 37,7 % bylo sérologicky negativních (47,5 % nedalo souhlas s nepovinným odběrem na biomarkery).

Primární cílový ukazatel byl podíl pacientů s hospitalizací pro onemocnění COVID-19 (definovanou jako nejméně 24 hodin akutní péče) nebo 28denní mortalita ze všech příčin. Příhody (hospitalizace pro onemocnění COVID-19 nebo 28denní mortalita ze všech příčin) se vyskytly u 2 (0,7 %) pacientů léčených remdesivirem v porovnání s 15 (5,3 %) pacienty souběžně randomizovanými k podávání placebo, což prokazuje 87% snížení počtu hospitalizací pro onemocnění COVID-19 nebo mortality ze všech příčin v porovnání s placebem (poměr rizik 0,134 [95% CI; 0,031 až 0,586]; p = 0,0076). Absolutní snížení rizika bylo 4,6 % (95% CI; 1,8 % až 7,5 %). K 28. dnu nebyla zjištěna žádná úmrtí. Šest ze 17 hospitalizací se vyskytlo u účastníků se známým výchozím sérologickým stavem (sérologicky pozitivní: n = 0 ve skupině s remdesivirem a n=2 ve skupině s placebem; sérologicky negativní: n = 2 ve skupině s remdesivirem a n = 2 ve skupině s placebem). K jedenácti ze 17 hospitalizací došlo u účastníků s neznámým výchozím sérologickým stavem ve skupině s placebem a u žádného ve skupině s remdesivirem. Vzhledem k malému počtu pacientů se známým sérologickým stavem a celkově nízkému počtu příhod nelze učinit žádný závěr o účinnosti v podskupinách stratifikovaných podle sérologického stavu.

QT interval

Současné neklinické a klinické údaje nenaznačují riziko prodloužení QT, tento faktor však nebyl u lidí plně vyhodnocen.

Pediatrická populace

Studie GS-US-540-5823 je otevřená studie s jedním ramenem, kde byly hodnoceny farmakokinetika a bezpečnost remdesiviru u pediatrických pacientů s onemocněním COVID-19 ve věku nejméně 28 dnů a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg (n = 53). Cílové parametry účinnosti byly sekundární a byly analyzovány deskriptivně, proto je zapotřebí je vykládat s opatrností. Studie probíhá.

Pacienti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg dostali 1. den 200 mg remdesiviru a dále remdesivir v dávce 100 mg jednou denně následující dny (tj. dávka pro dospělé); pacienti s tělesnou hmotností ≥ 3 kg až < 40 kg dostali 1. den remdesivir v dávce 5 mg/kg a dále 2,5 mg/kg jednou denně následující dny. Medián (rozmezí) expozice remdesiviru byl 5 (1; 10) dnů.

Ve výchozím stavu byl medián věku 7 let (rozmezí: 0,1 roku až 17 let); 57 % byly ženy, medián tělesné hmotnosti byl 24,6 kg (rozmezí: 4 kg až 192 kg). Celkem bylo 19 pacientů (37 %) obézních (BMI vztažený k věku ≥ 95 . percentil); 7 (58%), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) a 4 (80 %) v kohortách 1, 2, 3, 4, resp. 8. Ve výchozím stavu bylo celkem 12 pacientů (23 %) na invazivní mechanické ventilaci (skóre 2 na 7bodové ordinální škále), 18 (34 %) na neinvazivní ventilaci nebo vysokoprůtokovém kyslíku (skóre 3); 10 (19 %) bylo na nízkoprůtokovém kyslíku (skóre 4); a 13 (25 %) dýchalo vzduch bez jakékoli úpravy (skóre 5). Celkový medián (Q1, Q3) trvání příznaků a hospitalizace před první dávkou remdesiviru byl 5 (3, 7) dnů, resp. 1 (1, 3) den.

V celkové populaci studie byla změna mediánu (Q1, Q3) oproti výchozímu klinickému stavu (hodnocenému na 7bodové stupnici od úmrtí [skóre 1] po propuštění z nemocnice [skóre 7]) o +2,0 (1,0; 4,0) body 10. den. U pacientů, kteří měli ordinální skóre ≤ 5 bodů ve výchozím stavu, byl podíl těch, kteří vykázali zlepšení klinického stavu o ≥ 2 body 10. den 75,0 % (39/52); medián (Q1, Q3) doby do zotavení byl 7 (5, 16) dnů. Celkově bylo do 10. dne propuštěno 60 % pacientů. Většina pacientů, 92 % (49/53), dostávala k léčbě onemocnění COVID-19 souběžně alespoň 1 lék jiný než remdesivir, včetně imunomodulátoru a protizánětlivých přípravků. Tři pacienti během studie zemřeli.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s remdesivirem u jedné nebo více skupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz body 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti remdesiviru byly ověřovány u zdravých dobrovolníků a pacientů s onemocněním COVID-19.

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti remdesiviru a převažujícího cirkulujícího metabolitu GS-441524 byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů. Po intravenózním podání remdesiviru v dávkovacím režimu pro dospělé byla maximální plazmatická koncentrace zjištěna (bez ohledu na výši dávky) na konci infuze a následně rychle klesala s poločasem přibližně jedné hodiny. Maximální koncentrace GS-441524 v plazmě byly pozorovány 1,5 až 2,0 hodiny po zahájení 30minutové infuze.

Distribuce

Remdesivir se přibližně z 93 % váže na proteiny lidské plazmy (údaje *ex vivo*), přičemž volná frakce se pohybuje v rozmezí 6,4 % až 7,4 %. Vazba je nezávislá na koncentraci léčiva v rozmezí 1 až 10 μM , bez známek saturace vazby remdesiviru. Po jednorázové dávce 150 mg [^{14}C]-remdesiviru u

zdravých subjektů byl poměr radioaktivity [^{14}C] v krvi a plazmě přibližně 0,68 po 15 minutách od zahájení infuze, postupně se zvyšoval a dosáhl hodnoty 1,0 po 5 hodinách, což naznačuje rozdílnou distribuci remdesiviru a jeho metabolitů v plazmě a krevních buňkách.

Biotransformace

Remdesivir je rozsáhle metabolizován na farmakologicky aktivní trifosfát nukleosidového analogu GS-443902 (vzniklého intracelulárně). Cesta metabolické aktivace zahrnuje hydrolyzu esterázami, což vede k tvorbě přechodného metabolitu GS-704277. V játrech je karboxylesteráza 1 odpovědná za 80 % metabolizace remdesiviru a katepsin A za 10 % metabolizace remdesiviru. Fosforamidátové štěpení následované fosforylací vede ke tvorbě aktivního trifosfátu, GS-443902. Defosforylace všech fosforylovaných metabolitů může vést ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-441524, který sám není účinně refosforylován. Decyanací remdesiviru a/nebo jeho metabolitů, po které následuje konverze zprostředkovaná rhodanáazou, je generován thiokyanatanový anion. Hladiny thiokyanatanu zjištěné po podání 100 mg a 200 mg remdesiviru byly významně nižší než endogenní hladiny v lidské plazmě.

Eliminace

Po jednorázovém podání i.v. dávky 150 mg [^{14}C]-remdesiviru bylo průměrně získáno celkem 92 % dávky, z čehož bylo přibližně 74 % v moči a 18 % ve stolicích. Většina zachycené dávky remdesiviru v moči byl GS-441524 (49 %), zatímco 10 % zachycené dávky tvořil remdesivir. Tyto údaje naznačují, že je renální clearance hlavní cestou eliminace GS-441524. Medián terminálního poločasu remdesiviru byl přibližně 1, u a GS-441524 pak 27 hodin.

Farmakokinetika remdesiviru a jeho metabolitů u dospělých s onemocněním COVID-19

Farmakokinetické expozice remdesiviru a jeho metabolitům u dospělých s onemocněním COVID-19 jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: FK parametry^a remdesiviru a metabolitů (GS-441524 a GS-704277) po opakovaném i.v. podání 100 mg remdesiviru dospělým s onemocněním COVID-19

| Parametry Průměr ^b (95% CI) | Remdesivir | GS-441524 | GS-704277 |
|---|-------------------|-------------------|----------------|
| C_{\max} (ng/ml) | 2700 (2440, 2990) | 143 (135, 152) | 198 (180, 218) |
| AUC_{τ} (ng•h/ml) | 1710 (1480, 1980) | 2410 (2250, 2580) | 392 (348, 442) |
| C_{τ} (ng/ml) | ND | 61,5 (56,5; 66,8) | ND |

CI=interval spolehlivosti; ND=nelze detekovat (24 hodin po podání)

a. Odhady FK v populaci u 30minutové i.v. infuze remdesiviru po 3 dny (studie GS-US-540-9012, n=147).

b. Odhady geometrického průměru

Další zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví, rasa a věk

Farmakokinetické rozdíly v expozici remdesiviru byly hodnoceny na základě pohlaví, rasy a věku s použitím populační farmakokinetické analýzy. Pohlaví a rasa neměly vliv na farmakokinetiku remdesiviru a jeho metabolitů (GS-704277 and GS-441524). Farmakokinetické expozice metabolitu GS-441524 byly mírně zvýšené u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19 ve věku ≥ 60 let, avšak u těchto pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatričtí pacienti

Populační farmakokinetické modely remdesiviru a jeho cirkulujících metabolitů (GS-704277 a GS-441524), vyvinuté s využitím sdružených údajů ze studií u zdravých účastníků a u dospělých a pediatričtích pacientů s onemocněním COVID-19, byly použity k predikci farmakokinetických expozic u 50 pediatričtích pacientů ve věku ≥ 28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností ≥ 3 kg (studie

GS-US-540-5823) (tabulka 10). Geometrický průměr expozice remdesiviru (AUC_{τ} , C_{\max} a C_{τ}) byl u těchto pacientů při podávaných dávkách vyšší (44 % až 147 %), GS-441524 (-21 % až 25 %) a GS-704277 (7 % až 91 %) než u dospělých hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19. Toto zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné.

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry^a odhad hodnot remdesiviru, GS-441524 a GS-704277 v plazmě v ustáleném stavu, u pediatričtích a dospělých hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19

| Parametry Průměr ^b | Pediatričtí pacienti | | | | | Dospělí hospitalizovaní pacienti (n = 277) |
|----------------------------------|---|---|---|---|--|---|
| | Kohorta 1 12 až <18 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (n = 12) | Kohorta 8 <12 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (n = 5) | Kohorta 2 28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 20 až < 40 kg (n = 12) | Kohorta 3 28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 12 až < 20 kg (n = 11) | Kohorta 4 28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 3 až < 12 kg (n = 10) | |
| Remdesivir | | | | | | |
| C_{\max} (ng/ml) | 3910 | 3920 | 5680 | 5530 | 4900 | 2650 |
| AUC_{τ} (h•ng/ml) | 2470 | 2280 | 3500 | 3910 | 2930 | 1590 |
| GS-441524 | | | | | | |
| C_{\max} (ng/ml) | 197 | 162 | 181 | 158 | 202 | 170 |
| AUC_{τ} (h•ng/ml) | 3460 | 2640 | 2870 | 2400 | 2770 | 3060 |
| C_{τ} (ng/ml) | 98,3 | 76,2 | 73,8 | 69,4 | 78,4 | 78,4 |
| GS-704277 | | | | | | |
| C_{\max} (ng/ml) | 307 | 278 | 423 | 444 | 390 | 233 |
| AUC_{τ} (h•ng/ml) | 815 | 537 | 754 | 734 | 691 | 501 |

a FK parametry byly simulovány pomocí modelování PopFK s dobou trvání 0,5 h pro infuze remdesiviru.

b Odhady geometrického průměru.

Pediatričtí hospitalizovaní pacienti ze studie GS-US-540-5823; pacienti dostávali 200 mg 1. den následovaných remdesivirem v dávce 100 mg jednou denně následující dny (kohorta 1 a 8), nebo 5 mg/kg 1. den následovaných remdesivirem v dávce 2,5 mg/kg jednou denně následující dny (kohorta 2-4) po dobu trvání celkem až 10 dnů.

Dospělí hospitalizovaní pacienti jsou ze studie CO-US-540-5844 (randomizovaná studie fáze 3 pro vyhodnocení bezpečnosti a antivirového působení remdesiviru u pacientů se závažným onemocněním COVID-19); pacienti dostávali 200 mg 1. den následovaných remdesivirem v dávce 100 mg jednou denně následující dny (celková doba léčby 10 dnů).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remdesiviru a GS-441524 při poruše funkce ledvin nebyla hodnocena. Remdesivir v nezměněné formě není močí v podstatném množství vylučován, jeho hlavní metabolit GS-441524 však ledvinami vylučován je a jeho hladina v plazmě se může teoreticky zvýšit u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pomocná látka sodná sůl sulfobutoxybetadexu je vylučována ledvinami a u pacientů se sníženou funkcí ledvin dochází k její akumulaci. Přípravek Veklury nemá být podáván u pacientů s $eGFR < 30$ ml/min.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru a GS-441524 při poruše funkce jater nebyla hodnocena. Role jater v metabolismu remdesiviru není známa.

Hospitalizace

Farmakokinetické expozice remdesiviru u hospitalizovaných pacientů s těžkou pneumonií při onemocnění COVID-19 byly obecně v rozmezí expozic u nehospitalizovaných pacientů. Hladiny metabolitů GS-704277 a GS-441524 byly mírně zvýšené.

Interakce

Remdesivir inhiboval CYP3A4 *in vitro* (viz bod 4.5). Remdesivir a jeho metabolity GS-441524 a GS-704277 ve fyziologicky relevantních koncentracích (ustáleném stavu) neinhibují izoenzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 *in vitro*. U remdesiviru není *in vitro* časová závislost inhibice enzymů CYP450.

Remdesivir indukoval CYP1A2 a potenciálně CYP3A4, ne však CYP2B6 *in vitro* (viz bod 4.5).

Data z testů *in vitro* nesignalizují žádnou klinicky relevantní inhibici UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 nebo 2B7 remdesivirem či jeho metabolity GS-441524 a GS-704277. Remdesivir, ale nikoli jeho metabolity, inhiboval *in vitro* UGT1A1.

Jediný enzym, u kterého mohla být detekována metabolizace GS-441524 a GS-704277, byl UGT1A3.

Remdesivir inhiboval OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro* (viz bod 4.5).

Remdesivir a jeho metabolity ve fyziologicky relevantních koncentracích neinhibovaly P-gp a BCRP *in vitro*.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Po intravenózním podání (pomalém bolusu) remdesiviru opicím druhu makak rhesus a potkanům došlo po krátké léčbě k závažné renální toxicitě. Podávání remdesiviru v dávkách 5, 10 a 20 mg/kg/den po dobu 7 dnů samicům makaka rhesus vedlo při všech dávkách ke zvýšení průměrné hodnoty BUN a průměrné hodnoty kreatininu, atrofii renálních tubulů, bazofilii a nálezu krevních válců v moči, jakož i k neplánovanému úhynu jednoho zvířete při dávce 20 mg/kg/den. Podávání remdesiviru u potkanů v dávkách > 3 mg/kg/den po dobu až 4 týdnů vedlo k nálezům svědčícím o poškození nebo dysfunkci ledvin. Systémové expozice převažujícího cirkulujícího metabolitu remdesiviru (GS-441524) byly 0,1násobkem (makak při dávce 5 mg/kg/den) a 0,3násobkem (potkani při dávce 3 mg/kg/den) expozice u lidí po intravenózním podání v doporučené dávce pro člověka (RHD).

Kancerogeneze

Dlouhodobé studie u zvířat k hodnocení kancerogenního potenciálu remdesiviru nebyly provedeny.

Mutogeneze

Remdesivir nebyl v baterii testů genotoxický, a to včetně testů bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* mikronukleárních testů u potkanů.

Reprodukční toxicita

U potkaních samic bylo při intravenózním každodenní podávání remdesiviru v systémově toxických dávkách (10 mg/kg/den) po 14 dnů před pářením a v době početí pozorováno snížení počtu žlutých tělísek, míst implantace embrya a životaschopných embryí; expozice převažujícímu cirkulujícímu metabolitu (GS-441524) byla 1,3krát vyšší než u lidí při RHD. Při této dávce nebyly patrné žádné účinky na reprodukční chování samic (páření, fertilita a početí).

U potkanů a králíků neměl remdesivir při podávání březím zvířatům žádný nežádoucí účinek na embryofetální vývoj, a to při systémové expozici (AUC) převažujícího cirkulujícího metabolitu remdesiviru (GS-441524) 4násobně vyšší než u lidí při RHD.

Žádné nežádoucí účinky na prenatální a postnatální vývoj se neobjevily u potkanů při systémové expozici (AUC) převažujícího cirkulujícího metabolitu remdesiviru (GS-441524) podobné expozici lidí při RHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky ani s nimi současně podáván stejnou linkou, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok

Naředěný infuzní roztok remdesiviru uchovávejte maximálně 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I, elastomerová zátka a hliníkový odtrhovací uzávěr.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infuzní roztok připravujte v den podání za aseptických podmínek. U remdesiviru je před podáním třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje viditelné částice nebo nedošlo ke změně barvy, pokud to povaha roztoku a obal dovolí. Pokud jsou v roztoku přítomny viditelné částice a/nebo roztok vykazuje změnu barvy, roztok je nutné zlikvidovat a připravit čerstvý roztok.

Remdesivir je nutno rekonstituovat v 19 ml sterilní vody pro injekci, naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a podávat formou intravenózní infuze po 30 až 120 minut.

Příprava infuzního roztoku remdesiviru

Rekonstituce

Vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček k jednorázovému použití z obalu. U každé injekční lahvičky:

- Remdesivir ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok asepticky rekonstituujte přidáním 19 ml sterilní vody pro injekci pomocí injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti pro danou injekční lahvičku.
 - Pokud podtlak nenatáhne sterilní vodu pro injekci do injekční lahvičky, lahvičku nepoužívejte.

- K rekonstituci prášku remdesiviru používejte pouze **sterilní vodu** pro injekci
- Okamžitě protřepávejte injekční lahvičku po dobu 30 sekund.
- Obsah injekční lahvičky nechte 2 až 3 minuty usadit. Výsledkem má být čirý roztok.
- Pokud není obsah injekční lahvičky zcela rozpuštěn, pokračujte s protřepáváním injekční lahvičky po dobu 30 sekund a pak nechte obsah injekční lahvičky 2 až 3 minuty usadit. Opakujte tento postup podle potřeby, dokud se obsah injekční lahvičky úplně nerozpustí.
- Zkontrolujte, že uzávěr lahvičky nevykazuje žádné závady a roztok neobsahuje žádné viditelné částice.
- Po rekonstituci okamžitě nařed'te.

Ředění

Je nutné zabránit neúmyslné mikrobiální kontaminaci. Protože přípravek neobsahuje žádná konzervační či bakteriostatická činidla, je nutné připravit konečný parenterální roztok za aseptických podmínek. Doporučuje se aplikovat bezprostředně po přípravě, pokud je to možné.

Dospělí a pediatričtí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)

- Použijte tabulku 11 pro stanovení objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné z infuzního vaku.

Tabulka 11: Pokyny pro doporučené ředění – remdesivir ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok, rekonstituovaný přípravek

| Dávka remdesiviru | Objem infuzního vaku s 0,9 % roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), který bude použit | Objem 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) k odebrání z infuzního vaku a likvidaci | Potřebný objem rekonstituovaného roztoku remdesiviru |
|---------------------------------|---|--|--|
| 200 mg (2 injekční lahvičky) | 250 ml | 40 ml | 2 × 20 ml |
| | 100 ml | 40 ml | 2 × 20 ml |
| 100 mg (1 injekční lahvička) | 250 ml | 20 ml | 20 ml |
| | 100 ml | 20 ml | 20 ml |

POZNÁMKA: Objem 100 ml má být vyhrazen pro pacienty se závažným omezením příjmu tekutin, např. ARDS nebo ledvinovým selháním.

- Odstraňte a zlikvidujte požadovaný objem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml z vaku za použití injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti dle tabulky 11.
- Odeberte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku remdesiviru injekční stříkačkou vhodné velikosti dle tabulky 11. Veškerý nevyužitý roztok v injekční lahvičce remdesiviru zlikvidujte.
- Požadovaný objem rekonstituovaného roztoku remdesiviru přeneste do příslušného infuzního vaku.
- Jemně obraťte vak 20krát tak, aby se roztok ve vaku promíchal. Neprotřepávejte.
- Připravený roztok je stabilní 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pediatričtí pacienti (ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)

- Koncentrát remdesiviru o koncentraci 100 mg/20 ml (5 mg/ml) dále nařed'te 0,9% roztokem chloridu sodného na fixní koncentraci 1,25 mg/ml.
- Celkový požadovaný objem infuze infuzního roztoku remdesiviru o koncentraci 1,25 mg/ml se vypočítá z pediatrických dávkovacích režimů dle tělesné hmotnosti – 5 mg/kg pro úvodní dávku a 2,5 mg/kg pro každou udržovací dávku.
- Pro pediatrické podání mají být použity malé infuzní vaky s 0,9% roztokem chloridu sodného (např. 25, 50 nebo 100 ml) nebo injekční stříkačka vhodné velikosti. Doporučená dávka se podává intravenózní infuzí v celkovém objemu podle dávky tak, aby se dosáhlo cílové koncentrace remdesiviru 1,25 mg/ml.
- K aplikaci objemů <50 ml lze použít injekční stříkačku.

Po dokončení infuze propláchněte alespoň 30 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1459/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03. července 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 12. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY (PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
remdesivirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg (5 mg/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný, další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1459/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE (PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát
remdesivirum
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

(5 mg/ml po rekonstituci)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok remdesivirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Pokud byl přípravek Veklury předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ místo „Vy“).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Veklury a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Veklury podáván.
3. Jak Vám bude přípravek Veklury podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Veklury uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Veklury a k čemu se používá

Léčivou látkou v přípravku Veklury je remdesivir. Jedná se o antivirový léčivý přípravek používaný k léčbě onemocnění COVID-19.

Onemocnění COVID-19 je způsobeno virem zvaným koronavirus. Přípravek Veklury brání rozmnožování viru v buňkách, čímž zabraňuje množení viru v těle. To pomáhá tělu překonat virovou infekci a může Vám pomoci se rychleji uzdravit.

Přípravek Veklury má být podáván k léčbě onemocnění COVID-19 u:

- Dospělých a dětí (ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg), kteří mají zápal plic nebo vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem k usnadnění dýchání, ale nejsou na umělé ventilaci (kde se při zahájení léčby používají mechanické prostředky usnadňující nebo nahrazující spontánní dýchání),
- Dospělých a dětí (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem k usnadnění dýchání a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění COVID-19.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Veklury podáván.

Přípravek Veklury Vám obvykle nemá být podáván:

- **jestliže jste alergický(á)** na remdesivir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ Pokud se Vás to týká, informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Upozornění a opatření

Před zahájením podávání léčivého přípravku Veklury se poraďte se svým lékařem:

- **pokud máte problémy s játry.** U některých pacientů byla po podání přípravku Veklury zjištěna zvýšená hladina jaterních enzymů. Před zahájením léčby Vám lékař nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil, zda Vám může být léčivý přípravek bezpečně podán.
- **pokud máte problémy s ledvinami.** Tento léčivý přípravek se nemá podávat některým pacientům se závažným onemocněním ledvin. Lékař Vám nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil, zda Vám může být léčivý přípravek bezpečně podán.
- **pokud máte sníženou imunitu.** Pokud Váš imunitní systém nepracuje správně, Váš lékař Vás možná bude sledovat důkladněji, aby se ujistil, že léčba bude účinná.

Reakce po infuzi

Přípravek Veklury může po infuzi a během infuze způsobit alergické reakce, včetně anafylaktických reakcí (náhlé život ohrožujících alergických reakcí). Alergické reakce byly pozorovány zřídka.

Frekvenci anafylaktických reakcí nelze z dostupných údajů určit. Možné příznaky:

- Změny krevního tlaku nebo tepu.
- Nízká hladina kyslíku v krvi
- Vysoká tělesná teplota
- Dušnost, sípání
- Otok v oblasti obličeje, rtů, jazyka nebo krku (angioedém)
- Vyrážka
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocení
- Svalový třes.

→ **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte některý z těchto účinků.**

Krevní testy prováděné před zahájením a v průběhu léčby

Pokud Vám má být podáván léčivý přípravek Veklury, budou Vám před zahájením léčby provedeny krevní testy. Krevní testy se budou při léčbě přípravkem Veklury provádět podle posouzení lékaře. Tyto testy mají zjistit případné problémy s ledvinami nebo s játry a jak rychle se Vaše krev sráží. Pokud budou zjištěny případné problémy s ledvinami nebo s játry během léčby, podávání přípravku Veklury bude ukončeno. Viz bod 4 (*Možné nežádoucí účinky*).

Děti a dospívající

Přípravek Veklury není určen k podávání dětem mladším 4 týdnů nebo dětem s tělesnou hmotností méně než 3 kg. O podávání léčivého přípravku těmto dětem není dostatek informací na to, aby jim mohl být podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Veklury

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a).

Neužívejte s přípravkem Veklury současně chlorochin či hydroxychlorochin.

→ **Informujte svého lékaře, pokud kterýkoli z těchto léčivých přípravků užíváte**

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná, nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Není k dispozici dostatek informací, aby bylo možné určit, zda je podávání přípravku Veklury v těhotenství bezpečné. Léčivý přípravek Veklury může být podáván pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje nad potenciálním rizikem pro matku a nenarozené dítě. **Během léčby přípravkem Veklury musíte používat účinnou antikoncepci.**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud kojíte. Není známo, zda přípravek Veklury nebo virus způsobující onemocnění COVID-19 proniká do mateřského mléka nebo jaké by mohly být účinky na kojené dítě nebo na tvorbu mléka. Lékař Vám poradí, zda pokračovat v kojení nebo zahájit léčbu přípravkem Veklury. Je nutné zvážit potenciální přínos Vaší léčby v porovnání se zdravotním přínosem a rizikem kojení pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek Veklury bude mít vliv na Vaši schopnost řídit.

Přípravek Veklury obsahuje cyclodextrin

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 g sodné soli sulfbutoxybetadexu v jedné 100mg dávce přípravku Veklury (6 g v úvodní dávce). Tato složka je *cyclodextrinový emulzifikátor*, který napomáhá léčivému přípravku se rozpýlit v těle.

3. Jak Vám bude přípravek Veklury podán

Léčivý přípravek Veklury Vám bude podáván lékařem či zdravotní sestrou infuzí do žíly (*nitrožilní infuzí*) po dobu 30 až 120 minut jednou denně. Během léčby budete pečlivě sledován(a).

Doporučená dávka pro dospělé a děti

| | Dospělí | Děti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) | Děti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg) |
|---|---------|---|---|
| 1. den (jednorázová úvodní dávka) | 200 mg | 200 mg | 5 mg na kg tělesné hmotnosti |
| 2. den a dále (jednou denně) | 100 mg | 100 mg | 2,5 mg na kg tělesné hmotnosti |

Jak dlouho trvá léčba

| | Dospělí | Děti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) | Děti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg) |
|---|--|--|---|
| Pacienti, kteří mají zápal plic a vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem | Denně po dobu nejméně 5 dnů . Léčbu je možné prodloužit celkově až na 10 dnů . | Denně po dobu nejméně 5 dnů . Léčbu je možné prodloužit celkově až na 10 dnů . | Denně po dobu celkem až 10 dnů . |
| Pacienti, kteří nepotřebují doplňkovou léčbu kyslíkem a mají zvýšené riziko progresse do závažného onemocnění COVID-19 | Denně po dobu 3 dnů , se zahájením do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění COVID-19. | Denně po dobu 3 dnů , se zahájením do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění COVID-19. | Neuplatňuje se. |

Podrobné informace o tom, jak se infuze Veklury podává, najdete v bodu *Pokyny pro zdravotnické pracovníky*.

Jestliže Vám bylo podáno více nebo méně léčivého přípravku Veklury, než mělo

Veklury podává pouze lékař, je proto nepravděpodobné, že dostanete příliš malou nebo velkou dávku. Jestliže Vám byla podána dávka navíc, nebo jestliže došlo k vynechání dávky, **ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.**

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se mohou stát závažnými:

Vzácné

(mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)

- Alergické reakce po a během infuze. Možné příznaky:
 - Změny krevního tlaku nebo tepu
 - Nízká hladina kyslíku v krvi
 - Vysoká tělesná teplota
 - Dušnost, sípání
 - Otok v oblasti obličeje, rtů, jazyka nebo krku (angioedém)
 - Vyrážka
 - Pocit na zvracení
 - Zvracení
 - Pocení
 - Svalový třes

Není známo

(frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Anafylaktické reakce, anafylaktický šok (náhlé život ohrožující alergické reakce)
Příznaky jsou stejné jako u alergických reakcí, avšak reakce je závažnější a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.
- Sinusová bradykardie (srdce bije s nižší frekvencí než normálně).

→ **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud si všimnete některého z těchto účinků.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Krevní testy mohou ukázat zvýšení hladin jaterních enzymů zvaných *aminotransferázy*.
- Krevní testy mohou ukázat, že srážení krve trvá déle.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Vyrážka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Veklury uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

- **Před použitím** tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- **Po rekonstituci** je zapotřebí léčivý přípravek Veklury ihned naředit.
- **Po naředění** je léčivý přípravek Veklury určen k okamžitému použití. V případě potřeby lze vaky naředěného roztoku uchovávat až 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo 48 hodin v chladničce. Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 48 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Veklury obsahuje

- **Léčivou látkou** je remdesivirum. Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg.
- **Dalšími složkami** jsou: sodná sůl sulfobutoxybetadexu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek Veklury vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je bílý, bělavý až žlutý prášek určený k rekonstituci a poté k naředění roztokem chloridu sodného před podáním pomocí intravenózní infuze. Je dodáván v čiré skleněné injekční lahvičce k jednorázovému použití.

Přípravek Veklury je dostupný v krabičkách obsahujících 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Naskenujte následující kód pomocí mobilního zařízení pro získání **těchto informací v různých jazycích.**

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.
Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Pokyny pro zdravotnické pracovníky

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok remdesivirum

Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití obsahuje remdesivirum 100 mg ve formě bílého až bělavého až žlutého prášku určeného k rekonstituci a naředění.

Shrnutí léčby

Přípravek Veklury je určen k léčbě onemocnění COVID-19 u:

- dospělých a pediatrických pacientů (ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg) s pneumonií, kteří vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby).
- dospělých a pediatrických pacientů (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění COVID-19.

Přípravek Veklury má být podán ve formě intravenózní infuze v celkovém objemu 25 ml, 50 ml, 100 ml nebo 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného po dobu 30 až 120 minut.

Tabulka 1: Doporučená dávka u dospělých a pediatrických pacientů

| | Dospělí | Pediatričtí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) | Pediatričtí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg) |
|--|---------|---|---|
| 1. den (jednorázová úvodní dávka) | 200 mg | 200 mg | 5 mg/kg |
| 2. den a dále (jednou denně) | 100 mg | 100 mg | 2,5 mg/kg |

Tabulka 2: Délka léčby

| | Dospělí | Pediatričtí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) | Pediatričtí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg) |
|---|---|---|---|
| Pacienti s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii | Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů. | Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů. | Denně po dobu celkem až 10 dnů. |
| Pacienti, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění COVID-19 | Denně po dobu 3 dnů , zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků. | Denně po dobu 3 dnů , zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků. | Neuplatňuje se. |

Prášek musí být rekonstituován ve sterilní vodě pro injekci a následně naředěn v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmínek. Naředěný roztok se podává ihned.

U všech pacientů je nutno před zahájením léčby (a podle klinické potřeby během léčby) zkontrolovat funkci jater, ledvin a protrombinový čas (PT).

Monitorujte nežádoucí účinky u pacienta během a po podání infuze. Podrobnosti ohledně hlášení nežádoucích účinků viz níže.

Rekonstruuje prášek

Prášek v injekčních lahvičkách k jednorázovému použití musí být rekonstituován a naředěn za aseptických podmínek.

- Do injekční lahvičky přidejte 19 ml sterilní vody pro injekci, a to pomocí injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti pro danou lahvičku. Tím je získán roztok remdesiviru o koncentraci 5 mg/ml.
 - Pokud vakuum nenatáhne sterilní vodu pro injekci do injekční lahvičky, injekční lahvičku nepoužívejte.
- K rekonstituci prášku remdesiviru používejte pouze **sterilní vodu** pro injekci
- Okamžitě protřepávejte injekční lahvičku po dobu 30 sekund.
- Obsah injekční lahvičky nechte 2 až 3 minuty usadit. Výsledkem má být čirý roztok.
- Pokud není obsah injekční lahvičky zcela rozpuštěn, pokračujte s protřepáváním injekční lahvičky po dobu 30 sekund a pak nechte obsah injekční lahvičky 2 až 3 minuty usadit. Opakujte tento postup podle potřeby, dokud se obsah injekční lahvičky úplně nerozpuští.
- Zkontrolujte, že uzávěr obalu lahvičky nevykazuje žádné závady.
- Roztok použijte pouze v případě, že je čirý a neobsahuje žádné viditelné částice.
- Po rekonstituci okamžitě nařed'te.

Nařeďte koncentrát roztokem chloridu sodného.

Rekonstituovaný přípravek Veklury má být naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmínek.

Pokyny k ředění pro dospělé a pediatrické pacienty o tělesné hmotnosti nejméně 40 kg

Ke stanovení objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné odebrat z infuzního vaku, použijte tabulku 3.

Tabulka 3: Pokyny k ředění

| Dávka | Velikost infuzního vaku, který má být použit | Objem roztoku chloridu sodného, který má být odebrán z infuzního vaku. | Objem rekonstituovaného přípravku Veklury |
|---------------------------------|---|---|--|
| 200 mg (2 injekční lahvičky) | 250 ml | 40 ml | 2 × 20 ml |
| | 100 ml | 40 ml | 2 × 20 ml |
| 100 mg (1 injekční lahvička) | 250 ml | 20 ml | 20 ml |
| | 100 ml | 20 ml | 20 ml |

Poznámka: 100ml objem infuze je vhodný pouze pro pacienty se závažným omezením příjmu tekutin.

- Odstraňte požadovaný objem roztoku chloridu sodného z infuzního vaku za použití injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti. Viz tabulka 3.
- Odeberte požadovaný objem rekonstituovaného přípravku Veklury za použití injekční stříkačky vhodné velikosti. Viz tabulka 3.
- Rekonstituovaný přípravek Veklury přidejte do infuzního vaku.
- Jemně obraťte vak 20krát tak, aby se roztok ve vaku promíchal. Neprotřepávejte.
- Zahajte podávání naředěného roztoku ihned nebo co nejdříve po dokončení naředění. Naředěný roztok je stabilní 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pokyny k ředění pro pediatrické pacienty ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg

- Koncentrát remdesiviru o koncentraci 100 mg/20 ml (5 mg/ml) dále nařeďte 0,9% roztokem chloridu sodného na fixní koncentraci 1,25 mg/ml.
- Celkový požadovaný objem infuze infuzního roztoku remdesiviru o koncentraci 1,25 mg/ml se vypočítá z pediatrických dávkovacích režimů dle tělesné hmotnosti – 5 mg/kg pro úvodní dávku a 2,5 mg/kg pro každou udržovací dávku.
- Pro pediatrické podání mají být použity malé infuzní vaky s 0,9% roztokem chloridu sodného (např. 25, 50 nebo 100 ml) nebo injekční stříkačka vhodné velikosti. Doporučená dávka se podává intravenózní infuzí v celkovém objemu podle dávky tak, aby se dosáhlo cílové koncentrace remdesiviru 1,25 mg/ml.
- K aplikaci objemů <50 ml lze použít injekční stříkačku.

Podání infuze

- Používejte za podmínek, kdy je možná léčba závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe.
- Naředěný roztok podávejte po dobu 30 až 120 minut rychlostí infuze viz tabulka 4 nebo 5.
- Po dokončení infuze propláchněte alespoň 30 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).
- Naředěný roztok nesmí být současně podáván ve stejné infuzní lince s jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita přípravku Veklury s jinými i.v. roztoky a léčivými přípravky s výjimkou chloridu sodného není známa.

Tabulka 4: Rychlost infuze u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

| Objem infuzního vaku | Doba infuze | Rychlost infuze |
|----------------------|-------------|-----------------|
| 250 ml | 30 min | 8,33 ml/min |
| | 60 min | 4,17 ml/min |
| | 120 min | 2,08 ml/min |
| 100 ml | 30 min | 3,33 ml/min |
| | 60 min | 1,67 ml/min |
| | 120 min | 0,83 ml/min |

Tabulka 5: Rychlost infuze u pediatrických pacientů ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg

| Objem infuzního vaku | Doba infuze | Rychlost infuze ^a |
|----------------------|-------------|------------------------------|
| 100 ml | 30 min. | 3,33 ml/min |
| | 60 min | 1,67 ml/min |
| | 120 min | 0,83 ml/min |
| 50 ml | 30 min. | 1,67 ml/min |
| | 60 min | 0,83 ml/min |
| | 120 min | 0,42 ml/min |
| 25 ml | 30 min. | 0,83 ml/min |
| | 60 min | 0,42 ml/min |
| | 120 min | 0,21 ml/min |

a Rychlost infuze lze upravit podle jejího celkového objemu.

Monitorování a hlášení nežádoucích účinků

- Monitorujte nežádoucí účinky u pacienta během a po podání infuze v souladu s lokálními lékařskými postupy.
- Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

Uchovávejte bezpečně přípravek Veklury

- **Před použitím** tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekčních lahvičkách / krabičkách za písmeny EXP.
- Prášek přípravku Veklury je bílé až bělavé až žluté barvy. Barva nemá vliv na stabilitu přípravku.
- **Po rekonstituci** je zapotřebí léčivý přípravek Veklury ihned naředit.
- **Po naředění** je přípravek Veklury určen k okamžitému použití. V případě potřeby lze vak naředěného roztoku uchovávat až 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C). Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 48 hodin.

Nepoužívejte opakovaně ani neuchovávejte nepoužitý prášek přípravku Veklury, rekonstituovaný roztok nebo naředěný roztok.

Informace v jiných jazycích

- Naskenujte následující kód pomocí mobilního zařízení pro získání informací v různých jazycích.

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

Tato příbalová informace byla naposledy revidována