

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Veklury 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg remdesiwiru. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 5 mg/ml roztworu remdesiwiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 3 g soli sodowej eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
Proszek o barwie białej do białawej do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Veklury jest wskazany do leczenia choroby COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019) u dorosłych oraz u młodzieży (w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat oraz o masie ciała co najmniej 40 kg) z zapaleniem płuc, u których konieczne jest podawanie tlenu (stosowanie tlenu o małym lub dużym przepływie lub innego typu wentylacji nieinwazyjnej na początku leczenia) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie remdesiwiru jest ograniczone do zakładów opieki zdrowotnej, w których można ściśle monitorować pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka remdesiwiru u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat oraz o masie ciała co najmniej 40 kg) to:

- Dzień 1. – pojedyncza dawka nasycająca remdesiwiru wynosząca 200 mg podawana w infuzji dożylniej
- Dzień 2. i kolejne – 100 mg podawane raz na dobę w infuzji dożylniej.

Całkowity czas trwania leczenia powinien wynosić przynajmniej 5 dni i nie więcej niż 10 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki remdesiwiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyki remdesiwiru nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z $eGFR \geq 30$ ml/min otrzymywali remdesiwir w ramach leczenia COVID-19 bez dostosowania jego dawki. Remdesiwiru nie należy stosować u pacjentów z $eGFR < 30$ ml/min (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyki remdesiwiru nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wiadomo, czy dostosowanie dawki jest właściwe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remdesiwiru u dzieci w wieku poniżej 12 lat ani u dzieci o masie ciała < 40 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Remdesiwir jest przeznaczony do podawania w infuzji dożylniej po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu.

Nie wolno go podawać w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (*im.*).

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Tabela 1: Zalecana szybkość infuzji – remdesiwir proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Objętość worka do infuzji	Czas trwania infuzji	Szybkość infuzji
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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość, w tym reakcje związane z infuzją oraz reakcje anafilaktyczne

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje związane z infuzją oraz reakcje anafilaktyczne, obserwowano podczas podawania oraz po podaniu remdesiwiru. Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować niedociśnienie, nadciśnienie, tachykardię, bradykardię, niedotlenienie, gorączkę, duszność, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy, wysypkę, nudności, wymioty, obfite pocenie

się oraz dreszcze. Można rozważyć mniejsze szybkości infuzji, przy czasie infuzji wynoszącym maksymalnie 120 minut, aby potencjalnie zapobiegać tym objawom przedmiotowym i podmiotowym. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich reakcje nadwrażliwości podczas podawania remdesiwiru i po zakończeniu podawania remdesiwiru. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości, natychmiast przerwać podawanie remdesiwiru oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększona aktywność aminotransferaz

Zwiększoną aktywność aminotransferaz obserwowano w badaniach klinicznych remdesiwiru, w tym u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z COVID-19. U wszystkich pacjentów należy określić czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia remdesiwirem i monitorować ją w trakcie jego podawania, jak to klinicznie właściwe. Nie przeprowadzono badań klinicznych remdesiwiru u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby remdesiwir należy stosować jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

- Nie należy rozpoczynać leczenia remdesiwirem u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w punkcie początkowym wynosi ≥ 5 -krotność górnej granicy normy.
 - Leczenie remdesiwirem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi:
 - aktywność AlAT ≥ 5 -krotność górnej granicy normy w trakcie leczenia remdesiwirem. Leczenie remdesiwirem można ponownie rozpocząć, gdy aktywność AlAT będzie < 5 -krotności górnej granicy normy.
- LUB**
- zwiększeniu aktywności AlAT towarzyszą objawy przedmiotowe lub podmiotowe zapalenia wątroby lub zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej, aktywności fosfatazy alkalicznej lub wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach na zwierzętach u szczurów i małp obserwowano ciężkie działanie toksyczne na nerki (patrz punkt 5.3). Mechanizm tego toksycznego wpływu na nerki nie został w pełni poznany. Nie można wykluczyć znaczenia tych działań dla ludzi.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia remdesiwirem należy określić wartość eGFR, jeśli to klinicznie właściwe. Remdesiwiru nie należy stosować u pacjentów z eGFR < 30 ml/min.

Ryzyko wystąpienia zmniejszonego działania przeciwwirusowego w przypadku jednoczesnego podawania z chlorochiną lub hydroksychlorochiną

Jednoczesne podawanie remdesiwiru oraz fosforanu chlorochiny lub siarczanu hydroksychlorochiny nie jest zalecane na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro*, wykazujących działanie antagonistyczne chlorochiny na wewnątrzkomórkową aktywację metaboliczną oraz działanie przeciwwirusowe remdesiwiru (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Substancje pomocnicze

Produkt Veklury zawiera sól sodową eteru sulfobutyloвого beta-cyklodekstryny, która jest wydalana przez nerki i gromadzi się u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, co może niekorzystnie wpływać na czynność nerek. W związku z tym produktu Veklury nie należy stosować u pacjentów z eGFR < 30 ml/min (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z remdesiwirem. Całkowity potencjał interakcji jest obecnie nieznany; pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w dniach

podawania remdesiwiru. Ze względu na antagonizm obserwowany w badaniach *in vitro*, nie zaleca się jednoczesnego stosowania remdesiwiru z fosforanem chlorochiny lub siarczanem hydroksychlorochiny.

Działanie innych produktów leczniczych na remdesiwir

W badaniach *in vitro* wykazano, że remdesiwir jest substratem esteraż w osoczu oraz tkance, enzymów metabolizujących leki CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A4 oraz substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (ang. *organic anion transport polypeptides*, OATP1B1) i transporterów glikoproteiny P (P-gp).

Nie badano potencjalnej interakcji remdesiwiru z inhibitorami/induktorami szlaku hydrolytycznego (esterazy) lub CYP2C8, 2D6 lub 3A4. Nie jest znane ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej interakcji. Silne inhibitory mogą powodować zwiększoną ekspozycję na remdesiwir. Silne induktory (np. ryfampicyna) mogą zmniejszać stężenie remdesiwiru w osoczu i nie zaleca się ich stosowania.

Podawano, że deksametazon jest umiarkowanym induktorem CYP3A oraz P-gp. Indukcja jest zależna od dawki i występuje po podaniu wielu dawek. Istnieje małe prawdopodobieństwo, że deksametazon będzie miał istotnie klinicznie działanie na remdesiwir, ponieważ remdesiwir ma umiarkowane-wysokie tempo wydalania przez wątrobę i jest stosowany przez krótki czas w leczeniu COVID-19.

Działanie remdesiwiru na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* wykazano, że remdesiwir jest inhibitorem CYP3A4, OATP1B1 oraz OATP1B3. Nie ustalono znaczenia klinicznego tych interakcji między lekami *in vitro*. Remdesiwir może przejściowo zwiększać stężenia produktów leczniczych będących substratami CYP3A lub OATP 1B1/1B3 w osoczu. Brak danych, jednakże można przypuszczać, że produkty lecznicze, które są substratami CYP3A4 lub OATP 1B1/1B3 należy podawać po upływie co najmniej 2 godzin od podania remdesiwiru. Remdesiwir indukował CYP1A2 oraz potencjalnie CYP3A w badaniach *in vitro*. Jednoczesne podawanie remdesiwiru z substratami CYP1A2 lub CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym może prowadzić do utraty ich skuteczności.

Deksametazon jest substratem CYP3A4 i chociaż remdesiwir hamuje CYP3A4 w związku z szybkim klirensrem remdesiwiru po podaniu dożylnym, to istnieje małe prawdopodobieństwo, że remdesiwir będzie miał istotny wpływ na ekspozycję na deksametazon.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania remdesiwiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Remdesiwiru nie należy stosować w okresie ciąży, o ile stan kliniczny kobiety nie wymaga jego podania.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodą antykoncepcji w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy remdesiwir przenika do mleka ludzkiego ani jaki ma wpływ na organizm niemowlęcia karmionego piersią lub wytwarzanie mleka.

W badaniach na zwierzętach metabolit analogu nukleozydu GS-441524 wykrywano we krwi potomstwa szczurów karmionego mlekiem matek, którym podawano remdesiwir. W związku z tym można przyjąć, że remdesiwir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka zwierząt w okresie laktacji.

Ze względu na możliwość przeniesienia wirusa na niemowlęta niezakażone SARS-CoV-2 oraz działania niepożądane leku u niemowląt karmionych piersią, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie/zrezygnować z leczenia remdesiwirem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu remdesiwiru na płodność u ludzi. U samców szczurów nie stwierdzono wpływu leczenia remdesiwirem na krycie ani na płodność. Jednakże u samic szczurów obserwowano zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Remdesiwir nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U zdrowych ochotników najczęściej stwierdzanym działaniem niepożądanym jest zwiększona aktywność aminotransferaz (14%). U pacjentów z COVID-19 najczęściej stwierdzanym działaniem niepożądanym są nudności (4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w tabeli 2 poniżej zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	nadwrażliwość
Nieznana	reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	ból głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
Nieznana	bradykardia zatokowa*
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	nudności
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	wysypka
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Bardzo często	wydłużony czas protrombinowy
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Rzadko	reakcja związana z infuzją

*Zgłaszana po wprowadzeniu do obrotu, zwykle ustępuje w ciągu 4 dni po podaniu ostatniej dawki remdesiwiru bez dodatkowej interwencji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników zwiększenie aktywności AlAT, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub obu tych enzymów u uczestników, którzy otrzymywali remdesiwir, było stopnia 1. (10%) lub stopnia 2. (4%). W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (NIAID ACTT-1) z udziałem pacjentów z COVID-19, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dowolnego stopnia ($\geq 1,25 \times$ górna granica normy (GGN)) w postaci zwiększonej aktywności AspAT i zwiększonej aktywności AlAT wystąpiły u odpowiednio 33% i 32% pacjentów otrzymujących remdesiwir, w porównaniu z odpowiednio 44% i 43% pacjentów otrzymujących placebo. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ GGN w postaci zwiększonej aktywności AspAT i zwiększonej aktywności AlAT) wystąpiły u odpowiednio 6% i 3% pacjentów otrzymujących remdesiwir, w porównaniu z odpowiednio 8% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. W randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym (badanie GS-US-540-5773), u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 o ciężkim przebiegu, otrzymujących remdesiwir przez 5 (n=200) lub 10 dni (n=197), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dowolnego stopnia w postaci zwiększonej aktywności AspAT oraz AlAT obserwowano u odpowiednio 40% i 42% pacjentów otrzymujących remdesiwir. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 w postaci zarówno zwiększonej aktywności AspAT, jak i zwiększonej aktywności AlAT obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących remdesiwir. W randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym (badanie GS-US-540-5774), u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 o umiarkowanym przebiegu, otrzymujących remdesiwir przez 5 (n=191) lub 10 dni (n=193) w porównaniu ze standardową opieką (n=200), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dowolnego stopnia w postaci zwiększonej aktywności AspAT oraz AlAT obserwowano u odpowiednio 32% i 33% pacjentów otrzymujących remdesiwir oraz u odpowiednio 33% oraz 39% pacjentów otrzymujących standardową opiekę. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 w postaci zwiększonej aktywności AspAT oraz AlAT obserwowano u odpowiednio 2% i 3% pacjentów otrzymujących remdesiwir oraz u odpowiednio 6% oraz 8% pacjentów otrzymujących standardową opiekę.

Wydłużony czas protrombinowy

W badaniu klinicznym (NIAID ACTT-1) u pacjentów z COVID-19, częstość występowania wydłużonego czasu protrombinowego lub zwiększenia INR (w większości stopnia 1.-2.) była większa u pacjentów otrzymujących remdesiwir, w porównaniu z placebo, natomiast nie zaobserwowano żadnej różnicy w częstości występowania epizodów krwawienia pomiędzy tymi grupami. Podczas leczenia remdesiwirem należy monitorować czas protrombinowy, jak to klinicznie właściwe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania remdesiwiru powinno polegać na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania remdesiwiru.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy; kod ATC: J05AB16

Mechanizm działania

Remdesiwir jest prolekiem nukleotydu adenozy, który jest metabolizowany w komórkach gospodarza do farmakologicznie czynnego metabolitu trójfosforanu nukleozydu. Trójfosforan remdesiwiru działa jako analog trójfosforanu adenozy (ATP) i konkuruje z naturalnym substratem ATP o włączenie do powstających łańcuchów RNA poprzez polimerazę RNA zależną od RNA SARS-CoV-2, co powoduje opóźnione zakończenie łańcucha podczas replikacji wirusowego RNA. Dodatkowym mechanizmem jest hamowanie syntezy RNA wirusa przez trójfosforan remdesiwiru po jego włączeniu do matrycowego RNA wirusa w wyniku odczytania przez polimerazę wirusa, co może wystąpić w obecności większego stężenia nukleotydu. W razie obecności nukleotydu remdesiwiru w matrycowym RNA wirusa, upośledzona jest skuteczność włączania naturalnego uzupełniającego nukleotydu, co prowadzi do hamowania syntezy RNA wirusa.

Działanie przeciwwirusowe

Remdesiwir wykazał aktywność *in vitro* względem klinicznego izolatu SARS-CoV-2 w głównych komórkach nabłonkowych dróg oddechowych u ludzi, osiągając 50% skuteczne stężenie (EC₅₀) wynoszące 9,9 nM po 48 godzinach leczenia. Remdesiwir hamował replikację wirusa SARS-CoV-2 w ciągłych liniach komórek ludzkiego nabłonka płuc Calu-3 z wartością EC₅₀ wynoszącą 280 nM po 72 godzinach leczenia. Wartości EC₅₀ remdesiwiru względem SARS-CoV-2 w komórkach Vero wyniosły 137 nM po 24 godzinach oraz 750 nM po 48 godzinach od podania leczenia. Działanie przeciwwirusowe remdesiwiru było antagonizowane przez fosforan chlorochiny w sposób zależny od dawki, gdy te dwa leki były wspólnie inkubowane w klinicznie istotnych stężeniach w komórkach HEp-2 zakażonych syncytialnym wirusem oddechowym (RSV). Wyższe wartości EC₅₀ remdesiwiru obserwowano przy zwiększających się stężeniach fosforanu chlorochiny. Zwiększenie stężenia fosforanu chlorochiny zmniejszyło powstawanie trójfosforatu remdesiwiru w prawidłowych ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli.

Oporność

W badaniu profilowania oporności na remdesiwir w hodowli komórkowej z wykorzystaniem pochodzącego od gryzoni koronawirusa CoV mysiego zapalenia wątroby zidentyfikowano 2 podstawienia (F476L oraz V553L) w RNA- zależnej polimerazie RNA wirusa, obecne śladowo w CoV-ach, które odpowiadały za 5,6-krotne zmniejszenie wrażliwości na remdesiwir. Wprowadzenie odpowiednich podstawień (F480L oraz V557L) do SARS-CoV powodowało 6-krotne zmniejszenie wrażliwości na remdesiwir w hodowli komórkowej i osłabioną patogenezę SARS-CoV w modelu mysim.

Dotychczas nie przeprowadzono oceny rozwoju oporności SARS-CoV-2 na remdesiwir w hodowli komórkowej. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących rozwoju oporności SARS-CoV-2 na remdesiwir.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne u pacjentów z COVID-19

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

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym oceniano remdesiwir podawany w dawce 200 mg raz na dobę przez 1 dzień, a następnie w dawce 100 mg raz na dobę przez maksymalnie 9 dni (przez łącznie do 10 dni terapii podawanej

dożylnie), u dorosłych hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z potwierdzonym zajęciem dolnych dróg oddechowych. Do badania włączono 1062 hospitalizowanych pacjentów: 159 (15%) pacjentów z łagodną/umiarkowaną postacią choroby (15% w obu grupach leczenia) oraz 903 (85%) pacjentów z ciężką postacią choroby (85% w obu grupach leczenia). Łagodna/umiarkowana choroba była zdefiniowana jako $SpO_2 > 94\%$ i częstość oddechów < 24 oddechy/minutę bez podawania dodatkowego tlenu; ciężka choroba była zdefiniowana jako $SpO_2 \leq 94\%$ przy oddychaniu powietrzem otoczenia, częstość oddechów ≥ 24 oddechów/min oraz konieczność podawania tlenu lub konieczność stosowania wentylacji mechanicznej. Łącznie u 285 pacjentów (26,8%) (n=131 otrzymało remdesiwir) stosowano wentylację mechaniczną/membranowe pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. *Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO*). Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według ciężkości choroby w momencie włączenia do badania, do grupy otrzymującej remdesiwir (n=541) lub placebo (n=521) oraz standardową opiekę.

Średni wiek pacjentów na początku badania wynosił 59 lat, a 36% pacjentów było w wieku 65 lat lub więcej. Sześćdziesiąt cztery procent stanowili mężczyźni; 53% pacjentów było rasy białej, 21% rasy czarnej, 13% było pochodzenia azjatyckiego. Najczęściej występującymi chorobami towarzyszącymi były: nadciśnienie tętnicze (51%), otyłość (45%) i cukrzyca typu 2 (31%); rozkład chorób towarzyszących był podobny w obu grupach leczenia.

Około 38,4% (208/541) pacjentów otrzymało leczenie remdesiwirem przez 10 dni.

Pierwszorzędownym klinicznym punktem końcowym był czas do wyzdrowienia w ciągu 29 dni od randomizacji, zdefiniowany jako wypisanie ze szpitala (z ograniczeniem aktywności lub bez ograniczenia aktywności oraz z lub bez konieczności podawania tlenu w domu) lub hospitalizacja, ale niewymagająca suplementacji tlenu ani ciągłej opieki medycznej. Mediana czasu do wyzdrowienia wyniosła 10 dni w grupie otrzymującej remdesiwir w porównaniu z 15 dniami w grupie otrzymującej placebo (współczynnik wyzdrowień 1,29; [95% CI 1,12 do 1,49], $p < 0,001$).

Nie stwierdzono różnicy w zakresie czasu do wyzdrowienia w stratyfikowanej grupie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą w momencie włączenia do badania (n=159). Mediana czasu do wyzdrowienia wyniosła 5 dni w grupie otrzymującej remdesiwir i 7 dni w grupie otrzymującej placebo (współczynnik wyzdrowień 1,10; [95% CI 0,8 do 1,53]); szanse poprawy ocenianej w skali porządkowej w grupie otrzymującej remdesiwir w dniu 15., w porównaniu z grupą placebo, były następujące: iloraz szans 1,2; [95% CI 0,7 do 2,2; $p = 0,562$].

Wśród pacjentów z ciężką chorobą w momencie włączenia do badania (n=903), mediana czasu do wyzdrowienia wyniosła 12 dni w grupie otrzymującej remdesiwir w porównaniu z 19 dniami w grupie placebo (współczynnik wyzdrowień , 1,34; [95% CI 1,14 do 1,58]; $p < 0,001$); szanse poprawy ocenianej w skali porządkowej w grupie remdesiwiru w dniu 15., w porównaniu z grupą placebo, były następujące: iloraz szans 1,6; [95% CI od 1,3 do 2,0].

Ogólnie szanse poprawy ocenianej w skali porządkowej były większe w grupie remdesiwiru w dniu 15. w porównaniu z grupą placebo (iloraz szans 1,6; [95% CI 1,3 do 1,9], $p < 0,001$).

Śmiertelność w ciągu 29 dni w ogólnej populacji wyniosła 11,6% w grupie otrzymującej remdesiwir w porównaniu z 15,4% w grupie otrzymującej placebo (hazard względny 0,73; [95% CI 0,52 do 1,03]; $p=0,07$). Analiza post-hoc śmiertelności w ciągu 29 dni według skali porządkowej jest przedstawiona w tabeli 3.

**Tabela 3: Śmiertelność w ciągu 29 dni według wyjściowej oceny w skali porządkowej^a—
Badanie NIAID ACTT-1**

	Wyjściowa ocena w skali porządkowej			
	5		6	
	Wymagający tlenu o małym przepływie		Wymagający tlenu o dużym przepływie lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej	
	Remdesiwir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesiwir (N=95)	Placebo (N=98)
Śmiertelność w ciągu 29 dni	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard względny^b (95% CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Analiza nieplanowana wcześniej.

b Wartości hazardu względnego dla podgrup określonych według wyjściowej oceny w skali porządkowej pochodzą z modelu hazardu proporcjonalnego Coxa bez stratyfikacji.

Badanie GS-US-540-5773 u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19

W randomizowanym, wielośrodowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 5773) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, saturacją tlenem $\leq 94\%$ przy oddychaniu powietrzem z otoczenia i zapaleniem płuc potwierdzonym badaniem radiologicznym, porównywano 200 pacjentów otrzymujących remdesiwir przez 5 dni ze 197 pacjentami, którzy otrzymywali remdesiwir przez 10 dni. Wszyscy pacjenci otrzymali 200 mg remdesiwiru w dniu 1. oraz 100 mg raz na dobę w kolejnych dniach, oraz standardową opiekę. Pierwszorzędownym punktem końcowym był stan kliniczny w dniu 14. oceniany w 7-punktowej skali porządkowej, obejmującej zakres stanu klinicznego zaczynając od wypisu ze szpitala poprzez zwiększone stężenie podawanego tlenu i wspomaganie oddychania respiratorem do zgonu.

Szansę poprawy w dniu 14. u pacjentów zrandomizowanych do 10-dniowego cyklu podawania remdesiwiru w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do cyklu 5-dniowego wyniosły 0,67 (iloraz szans); [95% CI 0,46 do 0,98]. W tym badaniu obserwowano statystycznie istotne różnice stanu klinicznego na początku badania. Po skorygowaniu pod względem różnic pomiędzy grupami na początku badania, szanse poprawy w dniu 14. wyniosły 0,75 (iloraz szans); [95% CI 0,51 do 1,12]. Ponadto, po skorygowaniu względem różnic pomiędzy grupami na początku badania, nie było statystycznie znamiennych różnic w zakresie wskaźnika wyzdrowienia ani wskaźnika śmiertelności pomiędzy grupami otrzymującymi cykl 5-dniowy i 10-dniowy. Wskaźnik śmiertelności z dowolnej przyczyny po 28 dniach wyniósł 12% i 14% w grupie otrzymującej leczenie przez odpowiednio 5 i 10 dni.

QT

Obecnie dane niekliniczne oraz kliniczne nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT, jednakże wydłużenie odstępu QT nie zostało w pełni ocenione u ludzi.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań remdesiwiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne remdesiwiru badano u zdrowych ochotników. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów z COVID-19.

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne remdesiwiru oraz jego głównego krążącego w krwiobiegu metabolitu GS-441524 oceniano u zdrowych dorosłych uczestników. Po dożylnym podaniu remdesiwiru według schematu dawkowania u dorosłych, maksymalne stężenie w osoczu obserwowano pod koniec infuzji, niezależnie od wielkości dawki, a następnie stężenie gwałtownie zmniejszało się z okresem półtrwania wynoszącym około 1 godziny. Maksymalne stężenia GS-441524 w osoczu obserwowano od 1,5 do 2,0 godzin po rozpoczęciu 30-minutowej infuzji.

Dystrybucja

Remdesiwir wiąże się w około 93% z białkami ludzkiego osocza (dane *ex vivo*); z frakcją niezwiązaną w zakresie od 6,4% do 7,4%. Stopień wiązania jest niezależny od stężenia leku w zakresie od 1 do 10 μM ; nie stwierdzono nasycenia wiązania remdesiwiru z białkami. Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg remdesiwiru znakowanego [^{14}C] u osób zdrowych stosunek radioaktywności [^{14}C] w krwi do osocza wynosił około 0,68 po 15 minutach od rozpoczęcia infuzji, zwiększał się z upływem czasu osiągając stosunek 1,0 po 5 godzinach, co wskazuje na zróżnicowaną dystrybucję remdesiwiru oraz jego metabolitów do osocza lub komponentów komórkowych krwi.

Metabolizm

Remdesiwir jest w znacznym stopniu metabolizowany do farmakologicznie czynnej postaci trójfosforanu analogu nukleozydu GS-443902 (powstającej wewnątrzkomórkowo). Aktywacyjny szlak metaboliczny obejmuje hydrolizę przez esterazy, co prowadzi do wytworzenia metabolitu pośredniego, GS-704277. Rozszczepienie fosforoamidu, po którym następuje fosforylacja, tworzy aktywny trójfosforan, GS-443902. Defosforylacja wszystkich fosforylowanych metabolitów może prowadzić do powstania metabolitu nukleozydu GS-441524, który sam w sobie nie jest skutecznie ponownie fosforylowany. W badaniu bilansu masy u ludzi wykazano również obecność w osoczu obecnie niezidentyfikowanego głównego metabolitu (M27).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 150 mg remdesiwiru znakowanego [^{14}C], średni całkowity odzysk dawki wyniósł 92%, z czego około 74% i 18% było odzyskane odpowiednio w moczu i kale. Większość dawki remdesiwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-441524 (49%), podczas gdy 10% było odzyskane w postaci remdesiwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-441524. Mediana końcowych okresów półtrwania remdesiwiru i GS-441524 wynosiła odpowiednio 1 i 27 godzin.

Inne szczególne grupy pacjentów

Płeć, rasa i wiek

Nie oceniano różnic farmakokinetycznych w zależności od płci, rasy ani wieku.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano farmakokinetyki remdesiwiru oraz GS-441524 w przypadku zaburzenia czynności nerek. Remdesiwir nie jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu w istotnym zakresie, ale jego główny metabolit GS-441524 jest wydalany przez nerki, a stężenia metabolitu w osoczu mogą teoretycznie zwiększać się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Substancja pomocnicza, sól sodowa eteru

sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny, jest wydalana przez nerki i gromadzi się u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Produktu leczniczego Veklury nie należy stosować u pacjentów z eGFR < 30 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano farmakokinetyki remdesiwiru oraz GS-441524 w przypadku zaburzenia czynności wątroby. Nie jest znana rola wątroby w metabolizmie remdesiwiru.

Interakcje

Nie badano potencjalnej interakcji remdesiwiru w odniesieniu do hamowania szlaku hydrolitycznego (esterazy). Nie jest znane ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej interakcji.

Remdesiwr hamował CYP3A4 w badaniach *in vitro* (patrz punkt 4.5). W fizjologicznie istotnych stężeniach (stan stacjonarny), remdesiwr lub jego metabolity GS-441524 oraz GS-704277 nie hamowały CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oraz 2D6 w badaniach *in vitro*. Jednakże remdesiwr może przejściowo hamować CYP2B6, 2C8, 2C9 oraz 2D6 w pierwszym dniu podawania. Nie badano klinicznego znaczenia tego hamowania. Nie badano możliwości zależnego od czasu hamowania enzymów CYP450 przez remdesiwr.

Remdesiwr indukował CYP1A2 oraz potencjalnie CYP3A4, ale nie CYP2B6 w badaniach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

Dane z badań *in vitro* nie wskazują na klinicznie istotne hamowanie UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 lub 2B7 przez remdesiwr lub jego metabolity GS-441524 oraz GS-704277.

Remdesiwr hamował OATP1B1 oraz OATP1B3 w badaniach *in vitro* (patrz punkt 4.5). Brak jest dostępnych danych dotyczących hamowania OAT1, OAT3 lub OCT2 przez remdesiwr.

W fizjologicznie istotnych stężeniach, remdesiwr oraz jego metabolity nie hamowały P-gp i BCRP w badaniach *in vitro*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

W następstwie podania dożylnego (powolny bolus) remdesiwiru małpom gatunku rebus oraz szczurom wystąpiło ciężkie działanie toksyczne na nerki po krótkim czasie leczenia. U samców małp gatunku rebus podawanie leku w dawce wynoszącej 5, 10 oraz 20 mg/kg/dobę przez 7 dni powodowało, dla wszystkich wielkości dawki, zwiększenie średniego stężenia azotu mocznikowego oraz zwiększenie średniego stężenia kreatyniny, zanik kanalików nerkowych oraz bazofilię i obecność wałeczków w moczu oraz pozaplanowy zgon jednego zwierzęcia przy dawce wynoszącej 20 mg/kg/dobę.

U szczurów podanie dawki wynoszącej > 3 mg/kg/dobę przez okres do 4 tygodni powodowało zmiany wskazujące na uszkodzenie i (lub) zaburzenie czynności nerek. Ekspozycje ogólnoustrojowe (AUC) na główny krążący metabolit remdesiwiru (GS-441524) stanowiły 0,1-krotność (małpy przy dawce 5 mg/kg/dobę) oraz 0,3-krotność (szczury przy dawce 3 mg/kg/dobę) ekspozycji u ludzi po dożylnym podaniu zalecanej dawki dla ludzi (ang. *recommended human dose*, RHD). Stwierdzono obecność niezidentyfikowanego głównego metabolitu (M27) w osoczu ludzkim (patrz punkt 5.2). Ekspozycja na M27 u małp gatunku rebus i szczurów nie jest znana. W związku z tym badania na zwierzętach mogą nie dostarczać informacji na temat potencjalnego ryzyka związanego z tym metabolitem.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego remdesiwiru.

Mutagenność

Nie obserwowano działania genotoksycznego remdesiwiru w szeregu testów, w tym w testach działania mutagennego na bakteriach, aberracji chromosomalnych przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych, liczby miejsc zagnieżdżeń oraz zarodków zdolnych do życia, gdy remdesiwir podawano samicom szczurów dożylnie codziennie w toksycznej dawce ogólnoustrojowej (10 mg/kg) na 14 dni przed kryciem oraz w trakcie poczęcia; wartości ekspozycji na główny krążący metabolit (GS-441524) stanowiły 1,3-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu RHD. Przy tej dawce nie stwierdzono żadnego wpływu na zdolności rozrodcze samic (krycie, płodność i poczęcie).

U szczurów i królików, remdesiwir nie wykazywał szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu w przypadku podawania ciężarnym zwierzętom przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na główny krążący metabolit remdesiwiru (GS-441524), która wynosiła maksymalnie 4-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu RHD.

U szczurów, nie stwierdzono szkodliwego wpływu na rozwój pre- i postnatalny przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na główny krążący metabolit remdesiwiru (GS-441524), która była podobna do ekspozycji u ludzi po zastosowaniu RHD.

Nie wiadomo, czy aktywny trójfosforan analogu nukleozydu GS-443902 oraz niezidentyfikowany główny metabolit M27, występujący u ludzi, powstają również u szczurów i królików. W związku z tym badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję mogą nie dostarczać informacji na temat potencjalnego ryzyka związanego z tymi metabolitami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny

Kwas solny (do dostosowania pH) (E507)

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) (E524)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać ani nie podawać tego produktu leczniczego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w tej samej dedykowanej linii, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata

Roztwór do infuzji po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór do infuzji remdesiwiru przechowywać do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C lub 48 godzin w lodówce (2°C–8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła typu I, z zamknięciem z elastomeru oraz aluminiowym zaciskowym wieczkiem z kapslem.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do infuzji należy przygotować w warunkach aseptycznych i tego samego dnia co podanie. Remdesiwir należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych oraz zmiany barwy zawsze, gdy pozwala na to roztwór oraz rodzaj opakowania. W razie stwierdzenia któregokolwiek z powyższych roztwór należy wyrzucić i przygotować nowy.

Remdesiwir musi być rozpuszczony w 19 ml jałowej wody do wstrzykiwań oraz rozcieńczony 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań przed podaniem w infuzji dożylną w czasie od 30 do 120 minut.

Przygotowanie roztworu remdesiwiru do infuzji

Rozpuszczenie

Wyjąć wymaganą liczbę fiolek do jednorazowego użycia z miejsca przechowywania. W przypadku każdej fiolki:

- W warunkach aseptycznych rozpuścić remdesiwir proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, dodając do fiolki 19 ml jałowej wody do wstrzykiwań za pomocą strzykawki oraz igły o odpowiednim rozmiarze.
 - Wyrzucić fiolkę, jeśli próżnia nie zaciągnie jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki.
- Do rozpuszczenia remdesiwiru w postaci proszku należy stosować wyłącznie **jałową wodę** do wstrzykiwań.
- Natychmiast potrząsać fiolką przez 30 sekund.
- Zawartość fiolki pozostawić na 2 do 3 minut do ustabilizowania. Powinien powstać przezroczysty roztwór.
- Jeśli zawartość fiolki nie rozpuściła się całkowicie, ponownie potrząsać fiolką przez 30 sekund i pozostawić zawartość na 2 do 3 minut do ustabilizowania. Powtórzyć tę procedurę, jeśli jest to konieczne, aż zawartość fiolki rozpuści się całkowicie.
- Sprawdzić fiolkę, aby upewnić się, że zamknięcie pojemnika nie zostało uszkodzone, a roztwór nie zawiera cząstek stałych.
- Rozcieńczyć natychmiast po rozpuszczeniu.

Rozcieńczenie

Należy zachować ostrożność, aby zapobiec nieumyślnemu zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu. Ten produkt nie zawiera żadnego środka konserwującego ani środka bakteriostatycznego, dlatego podczas przygotowywania ostatecznego roztworu do podania parenteralnego należy przestrzegać zasad aseptyki. Zaleca się podanie niezwłocznie po przygotowaniu, o ile jest to możliwe.

- Korzystając z tabeli 4, należy ustalić objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do pobrania z worka do infuzji.

Tabela 4: Zalecana instrukcja rozcieńczenia – rozpuszczony remdesiwir proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Dawka remdesiwiru	Objętość worka do infuzji z 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu, którego należy użyć	Objętość do pobrania z worka do infuzji z 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu i wyrzucenia	Wymagana objętość rozpuszczonego remdesiwiru
200 mg (2 fiolki)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 fiolka)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

UWAGA: 100 ml należy zachować dla pacjentów z poważnym ograniczeniem podaży płynów, np. z ARDS lub niewydolnością nerek.

- Pobrać i wyrzucić wymaganą objętość 9 mg/ml roztworu chlorku sodu z worka za pomocą strzykawki i igły o odpowiednim rozmiarze, zgodnie z tabelą 4.
- Pobrać wymaganą objętość rozpuszczonego remdesiwiru za pomocą strzykawki o odpowiednim rozmiarze zgodnie z tabelą 4. Wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, które pozostały w fiolce remdesiwiru.
- Przenieść wymaganą objętość rozpuszczonego remdesiwiru do wybranego worka do infuzji.
- Delikatnie obrócić worek 20 razy, aby wymieszać roztwór w worku. Nie wstrząsać.
- Przygotowany roztwór jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) lub 48 godzin w lodówce (2°C do 8°C).

Po zakończeniu infuzji należy przepłukać zestaw co najmniej 30 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1459/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 lipca 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 czerwca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pełny raport wirusologiczny w celu zrozumienia działania przeciwwirusowego remdesiwiru wobec aktualnie występujących wariantów (B.1.1.7; B.1.135; B.1.1.28, B1.617 i P.1), jak również przyszłych istotnych wariantów i izolatów klinicznych z podstawieniami P323L, A97V i A547V w RdRp, jak również genotypowego i fenotypowego profilu oporności na remdesiwir.	do grudnia 2021 r. Raporty okresowe: czerwiec 2021 r. Raporty okresowe: lipiec 2021 r. Raporty okresowe: wrzesień 2021 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA FIOŁKĘ (PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Veklury 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
remdesiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka zawiera 100 mg remdesiwiru (5 mg/ml po rekonstytucji).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sól sodową eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny, kwas solny oraz sodu wodorotlenek, dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiołka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1459/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

Kod QR do uwzględnienia www.veklury.eu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI (PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO
INFUZJI)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Veklury 100 mg proszek do sporządzania koncentratu
remdesiwir
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mg/ml po rekonstytucji

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Veklury 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji remdesiwir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Veklury i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Veklury
3. Jak stosować lek Veklury
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Veklury
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Veklury i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Veklury jest remdesiwir. Jest to lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu COVID-19.

COVID-19 to choroba wywołana przez wirusa zwanego koronawirusem. Lek Veklury hamuje namnażanie się wirusa w komórkach i tym samym zatrzymuje namnażanie się wirusa w organizmie. Może to pomóc organizmowi pacjenta zwalczyć zakażenie wirusowe i przyspieszyć poprawę stanu zdrowia pacjenta.

Lek Veklury będzie podawany osobom z COVID-19. Jest odpowiedni dla osób dorosłych oraz młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat oraz o masie ciała co najmniej 40 kg. Będzie on podawany jedynie pacjentom, którzy mają zapalenie płuc i wymagają podawania tlenu, aby pomóc im w oddychaniu, ale nie są poddawani sztucznej wentylacji (w której stosowane są urządzenia mechaniczne w celu wspomaganie lub zastąpienia spontanicznego oddychania).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Veklury

Kiedy nie stosować leku Veklury:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na remdesiwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **Należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli dotyczy to pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Veklury należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce:

- **jeśli pacjent ma problemy z wątrobą.** U niektórych osób występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych po zastosowaniu leku Veklury. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykona badania krwi w celu sprawdzenia, czy pacjentowi można bezpiecznie podać ten lek.
- **jeśli pacjent ma problemy z nerkami.** U niektórych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może nie być możliwe zastosowanie tego leku. Lekarz wykona badania krwi w celu sprawdzenia, czy pacjentowi można bezpiecznie podać ten lek.

Reakcje po podaniu infuzji

Lek Veklury może powodować reakcje alergiczne podczas infuzji lub po jej podaniu, w tym reakcje anafilaktyczne (nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne). Reakcje alergiczne obserwowano rzadko. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Objawami mogą być:

- zmiany ciśnienia tętniczego krwi lub tętna.
- małe stężenie tlenu we krwi.
- wysoką temperaturę.
- duszność, świszczący oddech.
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy).
- wysypkę.
- nudności.
- wymioty.
- pocenie się.
- dreszcze.

→ **Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z tych działań.

Badania krwi przed i podczas leczenia

Jeśli zalecono stosowanie leku Veklury u pacjenta, przed rozpoczęciem leczenia zostaną wykonane badania krwi. Pacjenci leczeni lekiem Veklury podczas leczenia będą mieli wykonywane badania krwi, zgodnie z wytycznymi fachowego personelu medycznego. Badania te mają na celu sprawdzenie, czy występują problemy z nerkami lub wątrobą oraz czasu krzepnięcia krwi. Stosowanie leku Veklury zostanie wstrzymane, jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpią oznaki uszkodzenia nerek lub wątroby. Patrz punkt 4 (*Możliwe działania niepożądane*).

Dzieci i młodzież

Leku Veklury nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat ani dzieciom o masie ciała poniżej 40 kg. Nie ma wystarczających informacji, aby podawać go takim dzieciom.

Lek Veklury a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Nie przyjmować chlorochiny ani hydroksychlorochiny jednocześnie z lekiem Veklury.

Niektóre leki, np. midazolam lub pitawastatynę należy przyjmować co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku Veklury, ponieważ lek Veklury może wpływać na ich sposób działania.

Lek Veklury może wpływać na sposób działania niektórych leków (np. teofiliny lub midazolamu).

Niektóre leki (np. ryfampicyna) mogą wpływać na działanie leku Veklury.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.**

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, **powinna powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce**. Nie ma wystarczających danych, aby mieć pewność, że lek Veklury jest bezpieczny do stosowania w okresie ciąży. Lek Veklury będzie stosowany wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia dla matki i nienarodzonego dziecka. **Podczas leczenia lekiem Veklury należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.**

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Dotychczas nie wiadomo, czy lek Veklury lub wirus COVID-19 przenikają do mleka ludzkiego ani jaki wpływ może mieć na organizm dziecka lub wytwarzanie mleka. Lekarz pomoże w podjęciu decyzji, czy kontynuować karmienie piersią czy rozpocząć leczenie lekiem Veklury. Pacjentka będzie musiała rozważyć potencjalne korzyści z leczenia w porównaniu ze związanymi z karmieniem piersią korzyściami zdrowotnymi i zagrożeniami dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie przewiduje się, że lek Veklury będzie miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów.

Lek Veklury zawiera cyklodekstrynę

Lek Veklury zawiera 3 g soli sodowej eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny w każdej 100 mg dawce (6 g w dawce początkowej). Ten składnik jest *emulgatorem cyklodekstrynowym*, który pomaga w rozprzestrzenianiu się leku w organizmie.

3. Jak stosować lek Veklury

Lek Veklury będzie podawany pacjentowi, przez pielęgniarkę lub lekarza, w kroplówce dożylniej (*infuzja dożylna*) trwającej od 30 do 120 minut, raz na dobę. W trakcie leczenia pacjent będzie dokładnie monitorowany.

Zalecana dawka to:

- pojedyncza dawka początkowa wynosząca 200 mg w dniu 1.,
- a następnie dawka wynosząca 100 mg na dobę począwszy od dnia 2.

Pacjent będzie otrzymywał lek Veklury codziennie **przez przynajmniej 5 dni**. Lekarz może przedłużyć leczenie do maksymalnie ogółem 10 dni.

W *Instrukcji dla fachowego personelu medycznego*, zamieszczono szczegółowe informacje na temat sposobu podawania infuzji leku Veklury.

Zastosowanie większej lub mniejszej niż zalecana dawki leku Veklury

Ponieważ lek Veklury jest podawany pacjentowi wyłącznie przez fachowy personel medyczny, jest mało prawdopodobne, że pacjent otrzyma zbyt dużą lub za małą dawkę leku. Jeśli pacjentowi została podana dodatkowa dawka lub pominięto dawkę, **należy o tym natychmiast powiedzieć pielęgniarce lub lekarzowi.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być lub mogą się stać ciężkie:

Rzadko

(mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów)

- Reakcje alergiczne podczas infuzji lub po jej zakończeniu. Objawami mogą być:
 - zmiany ciśnienia tętniczego krwi lub tętna
 - małe stężenie tlenu we krwi
 - wysoka temperatura
 - duszność, świszczący oddech
 - obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
 - wysypka
 - nudności
 - wymioty
 - pocenie się
 - dreszcze

Częstość nieznana

(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje anafilaktyczne (nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne)
- Objawy są takie same, jak reakcji alergicznej, jednakże ta reakcja jest cięższa i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.
- bradykardia zatokowa (serce bije wolniej niż zwykle)

→ **Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z tych działań.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych *aminotransferazami* w badaniach krwi.
- Badania krwi mogą wykazywać wydłużenie czasu krzepnięcia krwi

Częste działania niepożądane

(mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy.
- nudności.
- wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Veklury

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- **Przed użyciem** ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
- **Po rekonstytucji** lek Veklury należy niezwłocznie rozcieńczyć.

- **Po rozcieńczeniu** lek Veklury należy niezwłocznie użyć. Jeśli to konieczne, worki z rozcieńczonym roztworem mogą być przechowywane do maksymalnie 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C lub do 48 godzin w lodówce. Czas pomiędzy rozcieńczeniem a podaniem powinien wynosić nie więcej niż 48 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Veklury

- **Substancją czynną** leku jest remdesiwir. Każda fiolka zawiera 100 mg.
- **Pozostałe składniki** to: sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny; kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Veklury i co zawiera opakowanie

Lek Veklury 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji to biały, białawy do żółtego proszek, który należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu przed podaniem w infuzji dożylniej. Jest dostarczany w przezroczystej szklanej fiolce do jednorazowego użycia.

Lek Veklury jest dostępny w opakowaniach tekturowych zawierających 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Gilead Sciences
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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Urządzeniem mobilnym należy zeskanować kod poniżej, aby **uzyskać tę informację w innych językach**.

Kod QR do uwzględnienia www.veklury.eu

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.
Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Instrukcje dla fachowego personelu medycznego

Veklury 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji remdesiwir

Każda fiolka do jednorazowego użycia zawiera 100 mg remdesiwiru w postaci białego, białawego do żółtego proszku do rekonstrukcji i rozcieńczenia.

Podsumowanie leczenia

Lek Veklury jest przeznaczony do leczenia COVID-19 u osób dorosłych oraz młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat oraz o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg). Należy go podawać wyłącznie pacjentom z zapaleniem płuc, u których konieczne jest podawanie tlenu (stosowanie tlenu o małym lub dużym przepływie lub innego typu wentylacji nieinwazyjnej na początku leczenia).

Lek Veklury należy podawać w infuzji dożylniej w całkowitej objętości 100 ml lub 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu przez 30 do 120 minut.

Zalecana dawka to:

- pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 200 mg w dniu 1.
- raz na dobę dawka podtrzymująca wynosząca 100 mg począwszy od dnia 2.

Zalecany czas trwania leczenia to:

- jedna infuzja **codziennie przez przynajmniej 5 dni**. Leczenie można wydłużyć do ogółem maksymalnie 10 dni.

Proszek należy rozpuścić w jałowej wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu w warunkach aseptycznych. Rozcieńczony roztwór należy podać niezwłocznie.

U wszystkich pacjentów należy sprawdzać czynność wątroby, czynność nerek oraz czas protrombinowy (PT) przed rozpoczęciem leczenia i tak jak to klinicznie właściwe w trakcie leczenia.

Pacjenta należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas i po infuzji. Szczegółowe informacje na temat zgłaszania działań niepożądanych znajdują się poniżej.

Rozpuszczenie proszku

W przypadku każdej fiolki do jednorazowego użycia, proszek musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony w warunkach aseptycznych.

- Do fiolki należy dodać 19 ml jałowej wody do wstrzykiwań za pomocą strzykawki oraz igły o odpowiednim rozmiarze dla każdej fiolki. W ten sposób uzyskuje się roztwór 5 mg/ml remdesiwiru.
 - Wyrzucić fiolkę, jeśli próżnia nie zaciągnie jałowej wody do fiolki.
- Do rozpuszczenia remdesiwiru w postaci proszku należy stosować wyłącznie **jałową wodę** do wstrzykiwań.
- Natychmiast potrząsać fiolką przez 30 sekund.

- Zawartość fiołki pozostawić na 2 do 3 minut do ustabilizowania. Powinien powstać przezroczysty roztwór.
- Jeśli zawartość fiołki nie rozpuściła się całkowicie, ponownie potrząsać fiołką przez 30 sekund i pozostawić zawartość na 2 do 3 minut do ustabilizowania. Powtórzyć tę procedurę, jeśli jest to konieczne, aż zawartość fiołki rozpuści się całkowicie.
- Sprawdzić fiołkę, aby upewnić się, że zamknięcie pojemnika nie zostało uszkodzone.
- Roztwór należy stosować jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.
- Rozcieńczyć natychmiast po rozpuszczeniu.

Rozcieńczenie koncentratu roztworem chlorku sodu

Rozpuszczony produkt Veklury należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w warunkach aseptycznych.

Korzystając z tabeli 1, należy ustalić objętość 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do pobrania z worka do infuzji.

Tabela 1: Instrukcja rozcieńczania

Dawka	Wielkość worka do infuzji, którego należy użyć	Objętość roztworu chlorku sodu do pobrania z worka do infuzji i wyrzucenia	Objętość produktu Veklury po rekonstytucji
200 mg (2 fiołki)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 fiołka)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Uwaga: 100 ml infuzji należy stosować jedynie u pacjentów z poważnym ograniczeniem podaży płynów.

- Pobrać i wyrzucić wymaganą objętość roztworu chlorku sodu z worka do infuzji za pomocą strzykawki i igły o odpowiednim rozmiarze. Patrz tabela 1.
- Pobrać wymaganą objętość rozpuszczonego produktu Veklury z fiołki za pomocą strzykawki o odpowiednim rozmiarze. Patrz tabela 1.
- Przenieść rozpuszczony produkt Veklury do worka do infuzji.
- Delikatnie obrócić worek 20 razy, aby wymieszać roztwór w worku. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczony roztwór należy podać niezwłocznie lub tak szybko, jak to możliwe po przygotowaniu. Rozcieńczony roztwór jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) lub 48 godzin w lodówce (od 2°C do 8°C).

Podawanie infuzji

- Rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 30 do 120 minut z szybkością określoną w tabeli 2.
- Po zakończeniu infuzji należy przepłukać zestaw co najmniej 30 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu.
- Rozcieńzonego roztworu nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami przez tę samą linię dożylną. Nie jest znana zgodność produktu Veklury z roztworami oraz lekami podawanymi dożylnie, innymi niż chlorek sodu.

Tabela 2: Szybkość infuzji

Objętość worka do infuzji	Czas trwania infuzji	Szybkość infuzji
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

Monitorowanie i zgłaszanie działań niepożądanych

- Pacjenta należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas i po infuzji.
- Działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Lek Veklury należy przechowywać w bezpieczny sposób

- **Przed użyciem** ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach/pudełkach tekturowych po skrócie EXP.
- Lek Veklury to biały do prawie białego do żółtego proszek. Kolor nie wpływa na stabilność produktu.
- **Po rozpuszczeniu** lek Veklury należy niezwłocznie rozcieńczyć.
- **Po rozcieńczeniu** lek Veklury należy niezwłocznie podać. Jeśli to konieczne, worki z rozcieńczonym roztworem można przechowywać do 24 godzin w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) lub maksymalnie 48 godzin w lodówce (od 2°C do 8°C). Czas pomiędzy rozcieńczeniem a podaniem nie powinien przekraczać 48 godzin.

Nie stosować ponownie ani nie zachowywać niewykorzystanego proszku Veklury, roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczonego roztworu.

Informacje w innych językach

- Urządzeniem mobilnym należy zeskanować kod poniżej, aby uzyskać tę informację w innych językach.

Kod QR do uwzględnienia www.veklury.eu

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW
POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji remdesiwir, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych o bradykardii zatokowej pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, włączając przypadki z bliskim związkiem czasowym i ustąpieniem objawów po zaprzestaniu podawania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy remdesiwirem a bradykardią zatokową jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Ponadto, biorąc pod uwagę fakt, że średni wiek pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 wynosi około 70 lat, i wielu z nich ma chorobę układu krążenia lub nadciśnienie tętnicze i często przyjmuje leki beta-adrenolityczne, które także mogą wywołać bradykardię, ważne jest, aby lekarze prowadzący zostali poinformowani o wszystkich nowych następstwach. W związku z tym informacje na temat produktu leczniczego podane w punkcie 4.8 należy odpowiednio zmienić.

Należy zaktualizować punkt 4.8 ChPL przez dodanie działania niepożądanego „bradykardia zatokowa” o nieznanym częstości występowania. Ulotka dołączona do opakowania jest odpowiednio zaktualizowana.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji remdesiwir komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną remdesiwir pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.