

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Veklury 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg remdesivirja. Po rekonstituciji vsebuje vsaka viala 5 mg/ml raztopine remdesivirja.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 3 g natrijevega sulfobutilbetadeksata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)  
Bel do belkasto rumen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Veklury je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri:

- odraslih in pediatričnih bolnikov (starih vsaj 4 tedne in ki tehtajo najmanj 3 kg) s pljučnico, pri kateri je potrebno dodajanje kisika (z nizkim ali visokim pretokom kisika ali drugo neinvazivno predihavanje na začetku zdravljenja);
- odraslih in pediatričnih bolnikov (ki tehtajo najmanj 40 kg), ki ne potrebujejo dodatnega kisika in imajo tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19

(glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnike je treba med uporabo remdesivirja spremljati (glejte poglavje 4.4).

Bolnike, ki prejemajo remdesivir v ambulantni, je treba nadzorovati v skladu z lokalnimi smernicami zdravljenja. Uporaba v pogojih, kjer je možno zdravljenje hudih preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo.

## Odmerjanje

**Preglednica 1: Priporočeni odmerek pri odraslih in pediatričnih bolnikih**

	Dan v obliki intravenske infuzije		
	Odrasli	Pediatrični bolniki (ki tehtajo najmanj 40 kg)	Pediatrični bolniki, stari vsaj 4 tedne (ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg)
<b>1. dan (enkratni polnilni odmerek)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>2. dan in naprej (enkrat na dan)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Preglednica 2: Trajanje zdravljenja**

	Odrasli	Pediatrični bolniki (ki tehtajo najmanj 40 kg)	Pediatrični bolniki, stari vsaj 4 tedne (ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg)
Bolniki s pljučnico, pri kateri je potrebno dodajanje kisika	Enkrat na dan <b>najmanj 5 dni in največ 10 dni.</b>	Enkrat na dan <b>najmanj 5 dni in največ 10 dni.</b>	Enkrat na dan do <b>skupno 10 dni.</b>
Bolniki, ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih je tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19 povečano	Enkrat na dan <b>3 dni</b> , z začetkom čim prej po diagnosticiranju COVID-19 in v 7 dneh po pojavu simptomov.	Enkrat na dan <b>3 dni</b> , z začetkom čim prej po diagnosticiranju COVID-19 in v 7 dneh po pojavu simptomov.	Ni relevantno.

## Posebne populacije

### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka remdesivirja ni treba prilagajati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### *Okvara ledvic*

Farmakokinetike remdesivirja pri bolnikih z okvaro ledvic niso ovrednotili. Bolniki z vrednostjo eGFR  $\geq 30$  ml/min so remdesivir prejemali za zdravljenje COVID-19 brez prilagajanja odmerka. Remdesivir se ne priporoča pri bolnikih z vrednostjo eGFR  $< 30$  ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Farmakokinetike remdesivirja pri bolnikih z okvaro jeter niso ovrednotili. Ni znano, ali je prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost remdesivirja pri otrocih, starih manj kot 4 tedne in s telesno maso manj kot 3 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### *Imunokompromitirana populacija*

Varnost in učinkovitost remdesivirja pri imunokompromitiranih bolnikih še nista bili dokazani. Na voljo so le omejeni podatki (glejte poglavje 4.4).

## Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Remdesivir se daje v obliki intravenske infuzije po rekonstituciji in nadaljnjem redčenju.

Ne sme se dajati v obliki intramuskularne (i.m.) injekcije.

Za navodila o rekonstituciji in redčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

**Preglednica 3: Priporočena hitrost infundiranja remdesivirja v obliki rekonstituiranega in razredčenega praška za koncentrat za raztopino za infundiranje pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki tehtajo najmanj 40 kg**

Volumen v infuzijski vreči	Čas infundiranja	Hitrost infundiranja
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

**Preglednica 4: Priporočena hitrost infundiranja remdesivirja v obliki rekonstituiranega in razredčenega praška za koncentrat za raztopino za infundiranje pri pediatričnih bolnikih, starih vsaj 4 tedne in ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg**

Volumen v infuzijski vreči	Čas infundiranja	Hitrost infundiranja <sup>a</sup>
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 Hitrost infundiranja se lahko prilagodi glede na celoten volumen za infundiranje.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Preobčutljivost, vključno zaradi infuzije, in anafilaktične reakcije

Pri dajanju remdesivirja in po tem so opazili preobčutljivostne reakcije, vključno zaradi infuzije, in anafilaktične reakcije. Znaki in simptomi lahko vključujejo hipotenzijo, hipertenzijo, tahikardijo, bradikardijo, hipoksijo, zvišano telesno temperaturo, dispnejo, piskajoče dihanje, angioedem, izpuščaj, navzeo, bruhanje, diaforezo in drgetanje. Za morebitno preprečevanje teh znakov in simptomov je mogoče razmisliti o počasnejšem dajanju infuzije, z najdaljšim časom infundiranja 120 minut. Bolnike spremljajte glede preobčutljivostnih reakcij med dajanjem remdesivirja in po tem, kot je klinično primerno. Bolnike, ki prejemajo remdesivir v ambulantni, je treba po dajanju spremljati v skladu z lokalnimi smernicami zdravljenja. Če se pojavijo znaki in simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, takoj prenehajte dajati remdesivir in uvedite ustrezno zdravljenje.

#### Zvišanje vrednosti transaminaz

Pri uporabi remdesivirja v kliničnih preskušanjih so opazili zvišanje vrednosti transaminaz, tako pri zdravih prostovoljcih kot bolnikih s COVID-19. Pri vseh bolnikih je treba delovanje jeter preveriti pred uvedbo remdesivirja, nato pa ga je treba spremljati med njegovo uporabo, kot je klinično ustrezno. Kliničnih študij z remdesivirjem pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Remdesivir se lahko pri bolnikih z okvaro jeter uporablja samo, če so možne koristi zdravljenja večje od možnih tveganj.

- Zdravljenje z remdesivirjem se ne sme uvesti pri bolnikih z vrednostjo alanin aminotransferaze (ALT), ki je ob izhodišču  $\geq 5$ -krat višja od zgornje meje normalne vrednosti.

- Zdravljenje z remdesivirjem je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije:
  - Vrednost ALT  $\geq$  5-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti med zdravljenjem z remdesivirjem. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko je vrednost ALT  $<$  5-kratnik zgornje meje normalne vrednosti.
  - ALI
  - Zvišane vrednosti ALT, ki jih spremljajo znaki ali simptomi vnetja jeter ali zvišane vrednosti konjugiranega bilirubina, alkalne fosfataze ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

### Okvara ledvic

V študijah na živalih so pri podganah in opicah opazili hudo ledvično toksičnost (glejte poglavje 5.3). Mehanizem te ledvične toksičnosti ni povsem razumljen. Pomena za ljudi ni mogoče izključiti.

Pred začetkom zdravljenja z remdesivirjem in nato vsak dan med zdravljenjem z remdesivirjem je treba določati vrednosti eGFR, kot je klinično ustrezno. Remdesivirja se ne sme uporabljati pri bolnikih z vrednostjo eGFR  $<$  30 ml/min.

### Tveganje za zmanjšano protivirusno aktivnost pri sočasnem dajanju s klorokinom ali hidroksiklorokinom

Na podlagi podatkov *in vitro*, ki kažejo na antagonistični učinek klorokina na znotrajcelično presnovno aktivacijo in protivirusno aktivnost remdesivirja, se sočasno dajanje remdesivirja in klorokinijevega fosfata ali hidroksiklorokinijevega sulfata ne priporoča (glejte poglavji 4.5 in 5.1)

### Imunokompromitirani bolniki:

Ni jasno, ali tridnevno zdravljenje zadostuje za odstranitev virusa pri imunokompromitiranih bolnikih, pri katerih se virus izloča dlje časa. Obstaja potencialno tveganje za razvoj odpornosti. Na voljo so le omejeni podatki.

### Pomožne snovi

Zdravilo Veklury vsebuje natrijev sulfobutilbetadeksat, ki se izloča skozi ledvice in se pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic kopiči, kar bi lahko neugodno vplivalo na delovanje ledvic. Zato se zdravilo Veklury ne sme uporabljati pri bolnikih z vrednostjo eGFR  $<$  30 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamične interakcije

Zaradi antagonizma, opaženega *in vitro*, se sočasna uporaba remdesivirja s klorokinijevim fosfatom ali hidroksiklorokinijevim sulfatom ne priporoča.

### Farmakokinetične interakcije

#### *Učinki drugih zdravil na remdesivir*

*In vitro* je remdesivir substrat za esteraze v plazmi in tkivu, encim, ki presnavlja zdravila CYP3A4, in substrat za organske anionske prenašalne polipeptide 1B1 (OATP1B1- Organic Anion Transporting Polypeptides 1B1) in za prenašalec P-glikoprotein (P-gp). GS-704277 (presnovek remdesivirja) je substrat za OATP1B1 in OATP1B3.

Z remdesivirjem je bila opravljena študija medsebojnega delovanja zdravil. V preglednici 5 so povzeti farmakokinetični učinki preučevanih zdravil na remdesivir ter presnovka GS-704277 in GS-441524.

**Preglednica 5: Učinek drugih zdravil na remdesivir ter presnovka GS-704277 in GS-441524**

Sočasno dano zdravilo Odmerek (mg)	Medsebojno delovanje Sprememba geometrične sredine (%)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Ciklosporin 400 enkratni odmerek	remdesivir: $C_{max}$ ↑49 % $AUC_{inf}$ ↑89 % GS-704277: $C_{max}$ ↑151 % $AUC_{inf}$ ↑197 % GS-441524: $C_{max}$ ↑17 % $AUC_{inf}$ ↔ Ob sočasnem dajanju remdesivirja in zaviralcev OATP1B1/1B3 in/ali P-gp ni pričakovati medsebojnih delovanj.	Odmerka remdesivirja ni treba prilagajati, kadar se daje sočasno z zaviralci OATP1B1 in OATP1B3.
Karbamazepin 300 dvakrat na dan	remdesivir: $C_{max}$ ↓13 % $AUC_{inf}$ ↓8 % GS-704277: $C_{max}$ ↔ $AUC_{inf}$ ↔ GS-441524: $C_{max}$ ↔ $AUC_{inf}$ ↓17 % Ob sočasnem dajanju remdesivirja in močnih induktorjev CYP3A4 ali močnih zaviralcev CYP3A4 ni pričakovati medsebojnih delovanj.	Odmerka remdesivirja ni treba prilagajati, kadar se daje sočasno z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp.

OPOMBA: Študija medsebojnega delovanja je bila opravljena pri zdravih prostovoljcih.

#### Učinki remdesivirja na druga zdravila

*In vitro* je remdesivir zaviralec CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 in OATP1B3. Dokler ne bodo na voljo ustrezni klinični podatki, je treba sočasno dajanje občutljivih substratov teh encimov in/ali prenašalcev obravnavati previdno. Remdesivir je *in vitro* induciral CYP1A2 in možno tudi CYP3A. Sočasno dajanje remdesivirja s substrati CYP1A2 ali CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom lahko povzroči izgubo njihove učinkovitosti.

Deksametazon je substrat CYP3A4 in čeprav remdesivir zavira CYP3A4, zaradi hitrega očistka po i.v. dajanju ni verjetno, da bi remdesivir bistveno vplival na izpostavljenost deksametazonu.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi remdesivirja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri izpostavljenostih največjemu presnovku remdesivirja, ki so bile približno enake terapevtskim izpostavljenostim pri človeku (glejte poglavje 5.3). Remdesivirja ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z njim.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### Dojenje

Ni znano, ali se remdesivir izloča v materino mleko ali ima vpliv na dojenega otroka ali na nastajanje mleka.

Pri študijah na živalih so nukleozidni analogni presnovek GS-441524 odkrili v krvi dojenih podganjih mladičev mater, ki so jim dajali remdesivir. Zato se lahko domneva, da se remdesivir in/ali presnovki izločajo v mleko doječih živali.

Zaradi možnega prenosa virusa na dojenčke, ki so negativni za SARS-CoV-2, in neželenih učinkov zdravila za dojene otroke se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/opustitvijo

zdravljenja z remdesivirjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

## Plodnost

Podatkov o učinku remdesivirja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri podganjih samcih dajanje remdesivirja ni vplivalo na parjenje ali plodnost. Pri podganjih samicah pa so opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pomen za ljudi ni znan.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Predvideva se, da remdesivir nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na te sposobnosti.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek pri zdravih prostovoljcih je zvišana vrednost transaminaz (14 %). Najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih s COVID-19 je navzea (4 %).

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so v preglednici 6 opisani po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 6: Neželeni učinki v obliki preglednice**

<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
redki	preobčutljivost
neznana pogostnost	anafilaški reakcija, anafilaški šok
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol
<i>Srčne bolezni</i>	
neznana	sinusna bradikardija*
<i>Bolezni prebavil</i>	
pogosti	navzea
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo pogosti	zvišane vrednosti transaminaz
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj
<i>Preiskave</i>	
zelo pogosti	podaljšanje protrombinskega časa
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
redki	reakcije zaradi infundiranja

\*O njej so poročali v obdobju trženja, običajno se normalizira v 4 dneh po zadnjem odmerku remdesivirja brez dodatnega ukrepanja.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Zvišane vrednosti transaminaz*

V študijah z zdravimi prostovoljci so se pojavile zvišane vrednosti ALT, aspartat aminotransferaze (AST) ali obeh pri osebah, ki so dobivale remdesivir, 1. stopnje (10 %) ali 2. stopnje (4 %). V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji pri bolnikih s COVID-19 (NIAID ACTT-1) so se laboratorijske nenormalnosti v obliki zvišanih vrednosti AST in ALT katere koli stopnje ( $\geq 1,25 \times$  zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)) pojavile pri 33 % (AST) oz. 32 % bolnikov (ALT), ki so prejeli remdesivir, v primerjavi s 44 % oz. 43 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Laboratorijske nenormalnosti v obliki zvišanih vrednosti AST in ALT  $\geq 3$ . stopnje ( $\geq 5,0 \times$

ZMN) so se pojavile pri 6 % oz. 3 % bolnikov, ki so prejeli remdesivir, v primerjavi z 8 % oz. 6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V randomiziranem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju (študija GS-US-540-5773) pri hospitaliziranih bolnikih s hudim COVID-19, ki so prejeli remdesivir 5 (n = 200) ali 10 dni (n = 197), so se laboratorijske nenormalnosti vseh stopenj v obliki zvišane vrednosti AST pojavile pri 40 % bolnikov, zvišane vrednosti ALT pa pri 42 % bolnikov, ki so prejeli remdesivir. Laboratorijske nenormalnosti  $\geq 3$ . stopnje, zvišane vrednosti AST in zvišane vrednosti ALT, so se pojavile pri 7 % bolnikov, ki so dobivali remdesivir. V randomiziranem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju (študija GS-US-540-5774) pri hospitaliziranih bolnikih z zmernim COVID-19, ki so prejeli remdesivir 5 (n = 191) ali 10 dni (n = 193) v primerjavi s standardno oskrbo (n = 200), so se laboratorijske nenormalnosti vseh stopenj, in sicer zvišane vrednosti AST, pojavile pri 32 % bolnikov, zvišane vrednosti ALT pa pri 33 % bolnikov, ki so prejeli remdesivir; pri bolnikih, ki so prejeli standardno oskrbo, pa so se zvišane vrednosti AST pojavile pri 33 % bolnikov, zvišane vrednosti ALT pa pri 39 % bolnikov. Laboratorijske nenormalnosti  $\geq 3$ . stopnje v obliki zvečane vrednosti AST in zvečane vrednosti ALT so se pojavile pri 2 % oz. 3 %, ki so dobivali remdesivir, pri bolnikih, ki so dobivali standardno oskrbo, pa pri 6 % oz. 8 %.

#### *Podaljšanje protrombinskega časa*

V klinični študiji (NIAID ACTT-1) pri bolnikih s COVID-19 je bila incidenca podaljšanja protrombinskega časa ali INR (pretežno 1.–2. stopnje) večja pri osebah, ki so prejemale remdesivir, v primerjavi s placebom, pri čemer niso opazili razlik v incidenci krvavitev med obema skupinama. Protrombinski čas je treba med prejetjem remdesivirja spremljati, kot je klinično primerno. V študiji GS-US-540-9012 je bila incidenca podaljšane protrombinskega časa ali INR pri bolnikih, zdravljenih z remdesivirjem, podobna kot pri placebu.

#### *Pediatrična populacija*

Ocena varnosti remdesivirja pri otrocih, starih 4 tedne in več ter ki tehtajo najmanj 3 kg, s COVID-19 temelji na podatkih iz odprtega kliničnega preskušanja 2./3. faze (študija GS-US-540-5823), v katerega je bilo vključenih 53 bolnikov, zdravljenih z remdesivirjem (glejte poglavje 5.1). Opaženi neželeni učinki so bili skladni z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih preskušanjih remdesivirja pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdravljenje prevelikega odmerjanja remdesivirja morajo sestavljati splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem življenjskih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje remdesivirja ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: protivirusne učinkovine za sistemsko uporabo, učinkovine z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AB16

#### Mehanizem delovanja

Remdesivir je adenozijsko nukleotidno predzdravilo, ki se presnovi v gostiteljskih celicah in oblikuje farmakološko aktivni presnovek, nukleozid trifosfat. Remdesivir trifosfat deluje kot analog adenozin



trifosfata (ATP) in tekmuje z naravnim substratom ATP pri inkorporiranju v nastajajoče verige RNA s pomočjo od SARS-CoV-2 RNA odvisne RNA polimeraze, kar povzroči zapoznelo prekinitev verige med podvajanjem virusne RNA. Kot dodaten mehanizem lahko remdesivir trifosfat zavira tudi sintezo virusne RNA po vključitvi v matrično virusno RNA, kot posledica odčitavanja virusne polimeraze, ki se lahko pojavi v prisotnosti višjih koncentracij nukleotida. Če je v matrični virusni RNA prisoten nukleotid remdesivirja, je ogrožena učinkovitost vgradnje komplementarnega naravnega nukleotida, zaradi česar je zavrta sinteza virusne RNA.

#### Protivirusna aktivnost

Remdesivir je *in vitro* kazal aktivnost proti kliničnemu izolatu SARS-CoV-2 v primarnih epitelijskih celicah dihal pri človeku s koncentracijo 50-% učinkovitosti ( $EC_{50}$ ) 9,9 nM po 48 urah zdravljenja. Remdesivir je zaviral podvajanje SARS-CoV-2 v neprekinjenih celičnih linijah človeškega pljučnega epitelijskega Calu-3 in A549-hACE2 z vrednostma  $EC_{50}$  280 nM po 72 urah zdravljenja oz. 115 nM po 48 urah zdravljenja. Vrednosti  $EC_{50}$  remdesivirja proti SARS-CoV-2 v celicah Vero so bile 137 nM pri 24 urah in 750 nM pri 48 urah po zdravljenju.

Protivirusno aktivnost remdesivirja je od odmerka odvisno antagoniziral klorokinijev fosfat, ko so ti dve zdravili sočasni inkubirali pri klinično pomembnih koncentracijah v celicah HEP-2, okuženih z respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Povečane vrednosti  $EC_{50}$  za remdesivir so opazili z večanjem koncentracij klorokinijevega fosfata. Z večanjem koncentracij klorokinijevega fosfata se je zmanjšalo nastajanje remdesivir trifosfata v celicah A549-hACE2, Hep-2 in normalnih človeških bronhialnih epitelijskih celicah.

Na podlagi testiranja *in vitro* je remdesivir ohranil podobno protivirusno aktivnost (< 2,5-kratna sprememba) proti kliničnim izolatom različic SARS-CoV-2, ki vsebujejo substitucijo P323L v virusni polimerazi, vključno z različicami alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), epsilon (B.1.429), kapa (B.1.617.1), lambda (C.37), jota (B.1.526) in zeta (P.2), v primerjavi z izolati SARS-CoV-2 prejšnje linije (linija A). Pri kliničnih izolatih različic delta (B.1.617.2) in omikron (B.1.1.529. BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 in BA.5) je remdesivir prav tako ohranil protivirusno aktivnost (< 0,7-kratna sprememba) v primerjavi z izolati SARS-CoV-2 linije A. Protivirusna aktivnost remdesivirja proti različicam SARS-CoV-2 je prikazana v preglednici 7.

**Preglednica 7: Protivirusna aktivnost remdesivirja proti kliničnim izolatom različic SARS-CoV-2**

Linija SARS-CoV-2	Država prve identifikacije	Nomenklatura SZO	Ključne substitucije	Remdesivir $EC_{50}$ (nM)	Večkratnik spremembe občutljivosti	Sprememba občutljivosti
A	ZDA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	VB	alfa	P323L	192	1,58	ni spremembe <sup>a</sup>
B.1.351	Južna Afrika	beta	P323L	141	1,19	ni spremembe <sup>a</sup>
P.1	Brazilija	gama	P323L	97	0,82	ni spremembe <sup>a</sup>
B.1.617.2	Indija	delta	P323L, G671S	70	0,59	ni spremembe <sup>a</sup>
B.1.429	ZDA	epsilon	P323L	210	1,94	ni spremembe <sup>a</sup>
P.2	Brazilija	zeta	P323L	151	1,17	ni spremembe
B.1.526	ZDA	jota	P323L	258	2,33	ni spremembe <sup>a</sup>
B.1.617.1	Indija	kapa	P323L	77	0,63	ni spremembe <sup>a</sup>
C.37	Peru	lambda	P323L	175	1,37	ni spremembe <sup>a</sup>
B.1.1.529	Južna Afrika	omikron				
BA.1			P323L	44	0,45	ni spremembe <sup>a</sup>
BA.2			P323L	25	0,23	ni spremembe <sup>a</sup>
BA.2.12.1			P323L	33	0,20	ni spremembe <sup>a</sup>
BA.4			P323L	25	0,15	ni spremembe <sup>a</sup>
BA.5	P323L	106	0,66	ni spremembe <sup>a</sup>		

a Večkratnik spremembe: < 2,5 - ni pomemben. Pri nobeni različici ni opaziti zmanjšanja občutljivosti.

## Odpornost

### *V celični kulturi*

V celični kulturi so bili izbrani izolati SARS-CoV-2 z zmanjšano občutljivostjo na remdesivir. V eni selekciji z GS-441524, matičnim nukleozidom remdesivirja, so se pojavile skupine virusov, ki v od virusne RNA odvisni RNA polimerazi, izražajo kombinacijo aminokislinskih substitucij na mestih V166A, N198S, S759A, V792I, C799F in C799R, kar predstavlja EC<sub>50</sub> kratnik sprememb od 2,7 do 10,4. Pri posamični uvedbi v rekombinantni virus divjega tipa z mestnospecifično mutagenozo so opazili od 1,7- do 3,5-krat zmanjšano občutljivost na remdesivir. V drugi selekciji z remdesivirjem z uporabo izolatov SARS-CoV-2, ki so v virusni polimerazi vsebovali substitucijo P323L, se je pojavila substitucija ene aminokisliline na mestu V166L. Pri rekombinantnih virusih s substitucijami samo na mestu P323L ali s kombinacijo P323L+V166L je bila sprememba občutljivosti na remdesivir 1,3- oz. 1,5-kratna.

Profiliranje odpornosti remdesivirja v celični kulturi z uporabo glodavskega CoV mišjega virusa hepatitisa je opredelilo dve substituciji (F476L in V553L) v RNA polimerazi, odvisni od virusne RNA, pri ostanjih, ohranjenih med CoV, ki sta za 5,6-krat zmanjšali občutljivost na remdesivir. Uvedba ustreznih substitucij (F480L in V557L) v SARS-CoV je povzročila 6-krat zmanjšano občutljivost remdesivirja v celični kulturi in oslajeno patogenezo SARS-CoV v mišjem modelu. Pri posamični uvedbi v rekombinantni virus SARS-CoV-2 sta ustrezni substituciji na mestih F480L in V557L vsaka povzročili 2-krat manjšo občutljivost na remdesivir.

### *V kliničnih preskušanjih*

V študiji NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) je bila med 61 bolniki, pri katerih so bili na voljo podatki o sekvenciranju ob izhodišču in po izhodišču, stopnja nastajajočih substitucij v RNA polimerazi, odvisni od virusne RNA, pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Veklury, podobna kot pri placebo. Pri 2 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Veklury, so bile opažene substitucije v RNA polimerazi, odvisni od virusne RNA, ki so bile predhodno ugotovljene v poskusih selekcije odpornosti (V792I ali C799F) in povezane z nizkim večkratnikom spremembe občutljivosti na remdesivir ( $\leq 3,4$ -kratnik). Nobena druga substitucija RNA polimeraze, odvisne od virusne RNA, opažena pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Veklury, ni bila povezana z odpornostjo proti remdesivirju.

V študiji GS-US-540-9012 je bila med 244 bolniki, pri katerih so bili na voljo podatki o sekvenciranju ob izhodišču in po izhodišču, stopnja nastajajočih substitucij v RNA polimerazi, odvisni od virusne RNA, pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Veklury, podobna kot pri placebo. Pri enem bolniku, zdravljenem z zdravilom Veklury, se je pojavila ena substitucija v RNA polimerazi, odvisni od RNA (A376V), in je bila povezana z zmanjšanjem občutljivosti na remdesivir *in vitro* (12,6-kratnik). Nobena druga substitucija v RNA polimerazi, odvisni od virusne RNA, ali drugih beljakovinah replikacijsko-transkripcijskega kompleksa, opažena pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Veklury, ni bila povezana z odpornostjo proti remdesivirju.

V študiji GS-US-540-5823 so med bolnikih, pri katerih so bili na voljo podatki o sekvenciranju ob izhodišču in po izhodišču, substitucije v RNA polimerazi, odvisni od virusne RNA (A656P in G670V), opazili pri enem od 23 bolnikov, zdravljenih z remdesivirjem. Opažene substitucije niso bile povezane z odpornostjo proti remdesivirju.

## Klinična učinkovitost in varnost

### *Klinična preskušanja pri osebah z boleznijo COVID-19*

#### Študija NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Randomizirano, dvojno slepo, s placebo nadzorovano klinično preskušanje je ocenjevalo dajanje remdesivirja 200 mg enkrat na dan na prvi dan, ki mu je sledilo dajanje remdesivirja 100 mg enkrat na dan v trajanju do 9 dni (v skupnem trajanju zdravljenja do 10 dni v obliki intravenskega dajanja) pri hospitaliziranih odraslih bolnikih s COVID-19 z dokazano vpletenostjo spodnjih dihal. V preskušanje je bilo vključenih 1.062 hospitaliziranih bolnikov: 159 (15 %) bolnikov z blago/zmerno boleznijo

(15 % v obeh skupinah zdravljenja) ter 903 (85 %) bolniki s hudo boleznijo (85 % v obeh skupinah zdravljenja). Blaga/zmerna bolezen je bila opredeljena kot SpO<sub>2</sub> > 94 % in hitrost dihanja < 24 vdihov/minuto ter brez potrebe po dodajanju kisika; huda bolezen je bila opredeljena kot SpO<sub>2</sub> ≤ 94 % na sobnem zraku, hitrost dihanja ≥ 24 vdihov/min in potreba po dodajanju kisika ali mehanskem predihavanju. Skupaj 285 bolnikov (26,8 %) (n = 131 je prejelo remdesivir) je bilo na mehanskem predihavanju/zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO-Extracorporeal Membrane Oxygenation). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, stratificirani in po resnosti bolezni ob vključitvi, za prejetje remdesivirja (n = 541) ali placeba (n = 521), skupaj s standardno oskrbo.

Izhodiščna povprečna starost je bila 59 let in 36 % bolnikov je bilo starih 65 ali več let. 64 % bolnikov je bilo moških, 53 % je bilo belcev, 21 % je bilo črncev in 13 % je bilo Azijcev. Najpogostejše soobolevnosti so bile hipertenzija (51 %), debelost (45 %) in sladkorna bolezen tipa 2 (31 %); porazdelitev sočasnih obolenj je bila med obema skupinama zdravljenja podobna.

Približno 38,4 % (208/541) bolnikov je prejelo 10-dnevni cikel zdravljenja z remdesivirjem.

Primarni klinični opazovani dogodek je bil čas do okrevanja v 29 dneh po randomizaciji, opredeljen kot odpust iz bolnišnice (z omejitvami aktivnosti ali brez njih in s potrebo po dodajanju kisiku na domu ali brez nje) ali hospitalizacija, vendar brez potrebe po dodajanju kisika ali stalni zdravstveni oskrbi. Mediani čas do okrevanja je bil v skupini z remdesivirjem 10 dni, v primerjavi s 15 dnevi v skupini s placebom (razmerje stopnje okrevanja 1,29; 95-% IZ 1,12 do 1,49; p < 0,001).

V stratumu bolnikov z blago do zmerno boleznijo ob vključitvi (n = 159) niso opazili razlike v času do okrevanja. Mediana časa okrevanja v skupini z remdesivirjem je bila 5 dni, v skupini s placebom pa 7 dni (razmerje stopnje okrevanja 1,10; [95-% IZ 0,8 do 1,53]); obeti izboljšanja po ordinalni lestvici v skupini z remdesivirjem na 15. dan v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so bili naslednji: razmerje obetov 1,2; [95-% IZ 0,7 do 2,2, p = 0,562].

Med bolniki s hudo boleznijo ob vključitvi (n = 903) je bila mediana časa okrevanja 12 dni v skupini, ki je prejela remdesivir, v primerjavi z 19 dnevi v skupini, ki je prejela placebo (razmerje stopnje okrevanja 1,34; [95-% IZ 1,14 do 1,58]; p < 0,001); obeti izboljšanja po ordinalni lestvici v skupini z remdesivirjem na 15. dan v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so bili naslednji: razmerje obetov 1,6; [95-% IZ 1,3 do 2,0].

Na splošno so bili obeti za izboljšanje na ordinalni lestvici na 15. dan večji v skupini, ki je prejela remdesivir, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje obetov 1,6; [95-% IZ 1,3 do 1,9], p < 0,001).

Smrtnost v 29 dneh v celokupni populaciji je bila 11,6 % v skupini z remdesivirjem in 15,4 % v skupini s placebom (razmerje ogroženosti, 0,73; [95-% IZ 0,52 do 1,03]; p = 0,07). Naknadna analiza smrtnosti v 29 dneh po ordinalni lestvici je prikazana v preglednici 8.

**Preglednica 8: Izidi smrtnosti v 29 dneh po ordinalni lestvici<sup>a</sup> ob izhodišču – preskušanje NIAID ACTT-1**

	Ordinalna lestvica ob izhodišču			
	5		6	
	Potreben nizek pretok kisika		Potreben visok pretok kisika ali neinvazivno mehansko predihavanje	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
<b>Smrtnost v 29 dneh</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Razmerje ogroženosti<sup>b</sup> (95-% IZ)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Ni vnaprej določena analiza.

b Razmerja ogroženosti za podskupine glede na izhodiščni rezultat na ordinalni lestvici izhajajo iz nestratificiranega Coxovega modela sorazmernih tveganj.

Študija GS-US-540-5773 pri bolnikih s hudo boleznijo COVID-19

V randomiziranem, odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju (študija 5773) pri bolnikih, starih vsaj 12 let, s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2, nasičenostjo kisika  $\leq 94$  % na sobnem zraku in radiološkimi znaki pljučnice, so primerjali 200 bolnikov, ki so remdesivir prejeli 5 dni, s 197 bolniki, ki so remdesivir prejeli 10 dni. Vsi bolniki so 1. dan prejeli 200 mg remdesivirja in naslednje dni 100 mg enkrat na dan, skupaj s standardno oskrbo. Primarni opazovani dogodek je bil klinični status 14. dne, ocenjen na 7-stopenjski ordinalni lestvici, ki je obsegal vse od odpusta iz bolnišnice do povečanja ravni kisika in podpore s predihavanjem do smrti.

Obeti za izboljšanje po 14 dneh pri bolnikih, randomiziranih na 10-dnevni režim remdesivirja, v primerjavi s tistimi, randomiziranimi na 5-dnevni režim, so bili 0,67 (razmerje obetov); [95-% IZ 0,46 do 0,98]. V tej študiji so opazili statistično značilno neravnovesje izhodiščnega kliničnega statusa. Po prilagoditvi za izhodiščne razlike med skupinama so bili obeti za izboljšanje po 14 dneh 0,75 (razmerje obetov); [95-% IZ 0,51 do 1,12]. Statistično značilnih razlik v stopnjah okrevanja ali umrljivosti v skupini z režimom 5 dni oz. 10 dni po prilagoditvi za izhodiščne razlike med skupinama ni bilo. 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila v skupini s 5-dnevnim režimom zdravljenja 12 %, v skupini z 10-dnevnim režimom zdravljenja pa 14 %.

#### Študija GS-US-540-9012 pri bolnikih s potrjenim COVID-19 s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, multicentrično klinično preskušanje za ocenjevanje ambulantnega zdravljenja z remdesivirjem pri 562 bolnikih, vključno z 8 mladostniki (stari 12 let in več, ki so tehtali najmanj 40 kg), s potrjenim COVID-19 in vsaj enim dejavnikom tveganja za napredovanje bolezni do hospitalizacije. Dejavniki tveganja za napredovanje bolezni so bili: starost  $\geq 60$  let, kronična pljučna bolezen, hipertenzija, srčno-žilna ali cerebro-vaskularna bolezen, sladkorna bolezen, debelost, imunokompromitiranost, kronična blaga ali zmerna ledvična bolezen, kronična jetrna bolezen, trenutno rakavo obolenje ali srpastocelična bolezen. Cepljeni bolniki so bili izključeni iz študije.

Bolniki, zdravljeni z remdesivirjem, so 1. dan prejeli 200 mg, naslednje dni pa 100 mg enkrat na dan; skupaj so intravensko zdravljenje prejeli 3 dni. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, stratificirani glede na bivanje v ustanovi za zdravstveno nego (da/ne), starost ( $< 60$  v primerjavi z  $\geq 60$  let) in regijo (ZDA v primerjavi z državami, ki niso ZDA), na prejetje remdesivirja ( $n = 279$ ) ali placeba ( $n = 283$ ) poleg standardne oskrbe.

Povprečna starost ob izhodišču je bila 50 let (pri čemer je bilo 30 % bolnikov starih 60 let ali več); 52 % je bilo moških, 80 % je bilo belcev, 8 % je bilo temnopoltih, 2 % je bilo Azijcev, 44 % je bilo Hispancev ali Latinoameričanov; mediani indeks telesne mase je bil  $30,7 \text{ kg/m}^2$ . Najpogostejša sočasna obolenja so bila sladkorna bolezen (62 %), debelost (56 %) in hipertenzija (48 %). Mediana (Q1, Q3) trajanja simptomov pred zdravljenjem je bilo 5 (3,6) dni; mediana virusnega bremena ob izhodišču je bilo  $6,3 \log_{10}$  kopij/ml. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile v skupinah, ki so prejemale remdesivir in placebo, uravnotežene. Naknadna raziskovalna analiza neobveznih vzorcev bioloških označevalcev je pokazala, da je bilo ob izhodišču 14,8 % bolnikov serološko pozitivnih in 37,7 % serološko negativnih (47,5 % jih ni privolilo v neobvezno zbiranje bioloških označevalcev).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov s hospitalizacijo zaradi COVID-19 (opredeljen kot najmanj 24 ur akutne oskrbe) ali 28-dnevna smrtnost zaradi vseh vzrokov. Dogodki (hospitalizacija zaradi COVID-19 ali 28-dnevna smrtnost zaradi vseh vzrokov) so se pojavili pri 2 (0,7 %) bolnikih, zdravljenih z remdesivirjem, v primerjavi s 15 (5,3 %) bolniki, ki so bili sočasno randomizirani na placebo, kar pomeni 87-odstotno zmanjšanje hospitalizacije zaradi COVID-19 ali smrtnosti zaradi vseh vzrokov v primerjavi s placebom (razmerje ogroženosti, 0,134 [95-% IZ; 0,031 do 0,586];  $p = 0,0076$ ). Zmanjšanje absolutnega tveganja je bilo 4,6 % (95-% IZ; 1,8 % do 7,5 %). Na 28. dan niso opazili smrti. Šest od 17 dogodkov hospitalizacije se je zgodilo pri udeležencih z znanim serološkim statusom ob izhodišču (serološko pozitivni:  $n = 0$  v skupini z remdesivirjem in  $n = 2$  v skupini s placebom; serološko negativni:  $n = 2$  v skupini z remdesivirjem in  $n = 2$  v skupini s placebom). Enajst od 17 primerov hospitalizacije se je zgodilo pri udeležencih z neznanim serološkim statusom ob izhodišču v skupini s placebom in nobeden v skupini, ki je prejela remdesivir. Zaradi

majhnega števila bolnikov z znanim serološkim statusom in splošne nizke pojavnosti dogodkov ni mogoče sklepati o učinkovitosti v podskupinah, stratificiranih glede na serološki status.

## QT

Trenutni neklinični in klinični podatki ne kažejo na tveganje za podaljšanje intervala QT, vendar podaljšanje intervala QT pri ljudeh ni bilo v celoti ocenjeno.

## Pediatrična populacija

Študija GS-US-540-5823 je odprta študija z eno skupino, v kateri so ocenjevali farmakokinetiko in varnost remdesivirja pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 28 dni, ki so tehtali najmanj 3 kg, s COVID-19 (n = 53). Opazovani dogodki učinkovitosti so bili sekundarni in so bili analizirani opisno, zato jih je treba interpretirati previdno. Študija še poteka.

Bolniki, ki so tehtali  $\geq 40$  kg, so 1. dan prejeli 200 mg remdesivirja, naslednje dni pa remdesivir 100 mg enkrat na dan (tj. odmerek za odrasle); bolniki, ki so tehtali od  $\geq 3$  kg do  $< 40$  kg, so 1. dan prejeli remdesivir 5 mg/kg, naslednje dni pa remdesivir 2,5 mg/kg enkrat na dan. Mediana (razpon) izpostavljenost remdesivirju je bila 5 (1; 10) dni.

Mediana starost ob izhodišču je bila 7 let (razpon: od 0,1 do 17 let); 57 % je bilo žensk; mediana telesne mase je bila 24,6 kg (razpon: od 4 kg do 192 kg). Devetnajst bolnikov (37 %) je bilo debelih (ITM za starost  $\geq 95$ . percentil), in sicer 7 (58 %) iz kohorte 1, 2 (17 %) iz kohorte 2, 3 (27 %) iz kohorte 3, 3 (27 %) iz kohorte 4 in 4 (80 %) iz kohorte 8. Ob izhodišču je bilo 12 bolnikov (23 %) na invazivnem mehanskem predihavanju (rezultat 2 na 7-točkovni ordinalni lestvici), 18 (34 %) na neinvazivnem predihavanju ali na visokem pretoku kisika (rezultat 3); 10 (19 %) na nizkem pretoku kisika (rezultat 4), 13 (25 %) pa na sobnem zraku (rezultat 5). Celokupno mediano (Q1, Q3) trajanje simptomov in hospitalizacije pred prvim odmerkom remdesivirja je bilo 5 (3; 7) dni oziroma 1 (1; 3) dan.

V splošni populaciji v študiji je bila mediana (Q1, Q3) spremembe kliničnega stanja od izhodišča (ocenjenem na 7-točkovni ordinalni lestvici v razponu od smrti [rezultat 1] do odpusta iz bolnišnice [rezultat 7]) +2,0 (1,0; 4,0) točke na 10. dan. Med bolniki z ordinalnim rezultatom  $\leq 5$  ob izhodišču je bil delež tistih z  $\geq 2$ -točkovnim izboljšanjem kliničnega stanja na 10. dan 75,0 % (39/52); mediani (Q1, Q3) čas do okrevanja je bil 7 (5; 16) dni. Do 10. dneva je bilo odpuščenih skupno 60 % bolnikov. Večina bolnikov, 92 % (49/53), je poleg remdesivirja prejela vsaj eno sočasno zdravilo za zdravljenje COVID-19, vključno z imunskimi modulatorji in protivnetnimi zdravili. Med študijo so umrli 3 bolniki.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z remdesivirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti remdesivirja so preučili pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s COVID-19.

### Absorpcija

Farmakokinetične lastnosti remdesivirja in prevladujočega presnovka GS-441524 v obtoku so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih. Po intravenski uporabi sheme odmerjanja remdesivirja pri odraslih so največjo koncentracijo v plazmi ne glede na stopnjo odmerka ugotovili ob koncu infundiranja, nato pa je naglo upadla s približno enournim razpolovnim časom. Največje koncentracije v plazmi za GS-441524 so opazili 1,5 do 2,0 uri po začetku 30-minutnega infundiranja.

## Porazdelitev

Približno 93 % remdesivirja se veže na beljakovine v človeški plazmi (podatki *ex-vivo*), prosta frakcija pa znaša od 6,4 % do 7,4 %. Vežava je neodvisna od koncentracije zdravila v razponu od 1 do 10 µM, brez znakov o nasičenosti vezave remdesivirja. Po enkratnem odmerku 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivirja zdravim prostovoljcem je bilo razmerje radioaktivnosti [<sup>14</sup>C] v krvi v primerjavi s plazmo približno 0,68 pri 15 minutah ob začetku infundiranja, in se je sčasoma povečalo ter doseglo razmerje 1,0 pri 5. urah, kar kaže na diferencialno porazdelitev remdesivirja in njegovih presnovkov v plazmi ali celičnih sestavinah krvi.

## Biotransformacija

Remdesivir se v celicah izčrpno presnovi v farmakološki aktivni nukleozidni analog trifosfat GS-443902 (nastaja v celicah). Presnovna aktivacijska pot vključuje hidrolizo s pomočjo esteraz, ki povzroči nastajanje vmesnega presnovka, GS-704277. V jetih sta karboksilesteraza 1 in katepsin A esterazi, odgovorni za 80 % oziroma 10 % presnove remdesivirja. Cepitev fosforamidata, ki ji sledi fosforilacija, oblikuje aktivni trifosfat GS-443902. Defosforilacija vseh fosforiliranih presnovkov lahko povzroči nastanek nukleozidnega presnovka GS-441524, ki se sam po sebi ne re-fosforilizira učinkovito. Zaradi decianacije remdesivirja in/ali njegovih presnovkov, ki ji sledi kasnejša pretvorba, pri kateri posreduje rodanoza, nastane tiocianatni anion. Opažene ravni tiocianata, zaznane po dajanju 100 mg in 200 mg remdesivirja, so bile znatno manjše od endogenih ravni v človeški plazmi.

## Izločanje

Po enkratnem i.v. odmerku 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivirja je bila povprečna skupna rekuperacija odmerka 92 %, od tega približno 74 % odmerka v urinu in 18 % v blatu. Večina odmerka remdesivirja, rekuperiranega v urinu, je bila v obliki GS-441524 (49 %), medtem ko je bilo 10 % odmerka rekuperiranega kot remdesivir. Ti podatki kažejo, da je ledvični očistek glavna pot izločanja za GS-441524. Mediana končna razpolovna doba remdesivirja je 1 ura, GS-441524 pa 27 ur.

## Farmakokinetika remdesivirja in njegovih presnovkov pri odraslih s COVID-19

Farmakokinetične izpostavljenosti remdesivirju in njegovim presnovkom pri odraslih s COVID-19 so podane v preglednici 9.

**Preglednica 9: Farmakokinetični parametri<sup>a</sup> remdesivirja in njegovih presnovkov (GS-441524 in GS-704277) pri večkratnih odmerkih po intravenskem dajanju remdesivirja 100 mg odraslim s COVID-19**

Parametri Povprečje <sup>b</sup> (95-% IZ)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2700 (2440; 2990)	143 (135; 152)	198 (180; 218)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	1710 (1480; 1980)	2410 (2250; 2580)	392 (348; 442)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	ND	61,5 (56,5; 66,8)	ND

IZ = interval zaupanja; ND = ni zaznavno (not detectable) (24 ur po odmerku)

a. Ocene populacijske farmakokinetike za 30-minutno intravensko infuzijo remdesivirja v trajanju 3 dni (študija GS-US-540-9012, n = 147).

b. Ocene geometrične sredine.

## Druge posebne populacije

### *Spol, rasa in starost*

Na podlagi spola, rase in starosti so farmakokinetične razlike kar zadeva izpostavljenost remdesivirju ocenili s populacijsko farmakokinetično analizo. Spol in rasa nista vplivala na farmakokinetiko remdesivirja in njegovih presnovkov (GS-704277 in GS-441524). Farmakokinetične izpostavljenosti

presnovku GS-441524 so bile pri hospitaliziranih bolnikih s COVID-19, starih  $\geq 60$  let, zmerno povečane, vendar pri teh bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### *Pediatrični bolniki*

Za napoved farmakokinetičnih izpostavljenosti pri 50 pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 28$  dni do  $< 18$  let, ki so tehtali  $\geq 3$  kg (študija GS-US-540-5823), so uporabili populacijske farmakokinetične modele za remdesivir in njegove presnovke v obtoku (GS-704277 in GS-441524), razvite na podlagi združenih podatkov iz študij pri zdravih osebah ter pri odraslih in pediatričnih bolnikih s COVID-19 (preglednica 10). Geometrične povprečne izpostavljenosti ( $AUC_{\tau}$ ,  $C_{\max}$  in  $C_{\tau}$ ) so bile pri teh bolnikih pri danih odmerkih v primerjavi z odraslimi hospitaliziranimi bolniki s COVID-19 višje, in sicer za remdesivir (od 44 % do 147 %), GS-441524 (od -21 % do 25 %) in GS-704277 (od 7 % do 91 %). Zvišanja niso bila ocenjena kot klinično pomembna.

**Preglednica 10: Ocena farmakokinetičnih parametrov<sup>a</sup> remdesivirja v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, študiji GS-441524 in GS-704277 pri pediatričnih in odraslih hospitaliziranih bolnikih s COVID-19**

Parametri Povprečje <sup>b</sup>	Pediatrični bolniki					Odrasli hospitalizirani bolniki (N = 277)
	Kohorta 1	Kohorta 8	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4	
	Stari od 12 do < 18 let, ki so tehtali $\geq 40$ kg (N = 12)	Stari < 12 let, ki so tehtali $\geq 40$ kg (N = 5)	Stari od 28 dni do < 18 let, ki so tehtali od 20 do < 40 kg (N = 12)	Stari od 28 dni do < 18 let, ki so tehtali od 12 do < 20 kg (N = 11)	Stari od 28 dni do < 18 let, ki so tehtali od 3 do < 12 kg (N = 10)	
<b>Remdesivir</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
$C_{\tau}$ (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Farmakokinetični parametri so bili simulirani z modeliranjem populacijske farmakokinetike z 0,5-urnim trajanjem infuzije remdesivirja.

b Ocene geometričnega povprečja.

Pediatrični hospitalizirani bolniki so iz študije GS-US-540-5823; bolniki so 1. dan prejeli 200 mg remdesivirja, naslednje dni pa remdesivir 100 mg enkrat na dan (kohorti 1 in 8), ali 5 mg/kg 1. dan, naslednje dni pa remdesivir 2,5 mg/kg enkrat na dan (kohorte 2–4), s skupnim trajanjem zdravljenja do 10 dni.

Odrasli hospitalizirani bolniki so iz študije CO-US-540-5844 (randomizirana študija 3. faze za vrednotenje varnosti in protivirusne aktivnosti remdesivirja pri bolnikih s hudim COVID-19); bolniki so 1. dan prejeli 200 mg remdesivirja, naslednje dni pa remdesivir 100 mg enkrat na dan (skupno trajanje zdravljenja 10 dni).

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetike remdesivirja in GS-441524 pri okvari ledvic niso ocenili. Remdesivir se z urinom ne izloča v nespremenjeni obliki v pomembnem obsegu, vendar se njegov glavni presnovek, GS-441524, izloča skozi ledvice, zato se lahko ravni presnovka v plazmi teoretično povečajo pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pomožna snov natrijev sulfobutilbetadeksat se izloča skozi ledvice in kopiči pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Zdravila Veklury se ne sme uporabljati pri bolnikih z vrednostjo eGFR  $< 30$  ml/min.

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetike remdesivirja in GS-441524 pri okvari jeter niso ocenili. Vloga jeter pri presnovi remdesivirja ni znana.

### *Hospitalizacija*

Farmakokinetične izpostavljenosti remdesivirju pri hospitaliziranih bolnikih s hudo pljučnico zaradi COVID-19 so bile na splošno znotraj razpona izpostavljenosti pri nehospitaliziranih bolnikih. Ravni presnovkov GS-704277 in GS-441524 so bile zmerno povišane.

### *Interakcije*

Remdesivir je *in vitro* zaviral CYP3A4 (glejte poglavje 4.5). Pri fiziološko pomembnih koncentracijah (stanje dinamičnega ravnovesja) remdesivir ali njegova presnovka GS-441524 in GS-704277 *in vitro* nista zavirala CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2D6. Remdesivir *in vitro* ni časovno odvisen zaviralec encimov CYP450.

Remdesivir je *in vitro* induciral CYP1A2 in potencialno CYP3A4, ne pa CYP2B6 (glejte poglavje 4.5).

Podatki *in vitro* ne kažejo, da bi remdesivir ali njegova presnovka GS-441524 in GS-704277 klinično pomembno zavirali UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ali 2B7. Remdesivir je *in vitro* zaviral UGT1A1, njegova presnovka pa ne.

Za GS-441524 in GS-704277 je bil edini encim, pri katerem je bila presnova zaznavna, UGT1A3.

Remdesivir je *in vitro* zaviral OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 in OATP1B3 (glejte poglavje 4.5).

Pri fiziološko pomembnih koncentracijah remdesivir in njegovi presnovki *in vitro* niso zavirali P-gP in BCRP.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Toksikologija

Po intravenski uporabi (v obliki počasnega bolusa) remdesivirja pri opicah rezus in podganah se je po kratkem trajanju zdravljenja pojavila huda ledvična toksičnost. 7-dnevno dajanje remdesivirja samcem opic rezus v ravneh odmerka 5, 10 in 20 mg/kg/dan je pri vseh ravneh odmerka povzročilo zvišanje povprečne ravni sečninskega dušika in povprečne ravni kreatinina, renalno tubularno atrofijo in bazofilijo ter cilindre v urinu, ena žival pa je nepričakovano poginila pri ravni odmerka 20 mg/kg/dan. Pri podganah je dajanje ravni odmerka > 3 mg/kg/dan do 4 tedne privedlo do izsledkov, ki kažejo na poškodbo in/ali disfunkcijo ledvic. Sistemske izpostavljenosti (AUC) prevladujočemu presnovku remdesivirja (GS-441524) v obtoku so bile 0,1-kratnik (opice pri 5 mg/kg/dan) in 0,3-kratnik (podgane pri 3 mg/kg/dan) izpostavljenosti pri ljudeh po intravenskem dajanju pri priporočenem odmerku za človeka.

### Kancerogenost

Dolgoročne študije na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala remdesivirja niso bile izvedene.

### Mutagenost

Remdesivir v nizu testov, vključno s testom bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije s človeškimi limfociti iz periferne krvi in v testih *in vivo* s podganjim mikronukleusom ni bil genotoksičen.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganjih samicah so opazili zmanjšanje števila rumenih teles, števila mest implantacije in viabilnih embriov, ko so remdesivir dajali intravensko v sistemske toksične odmerkih (10 mg/kg/dan) 14 dni pred parjenjem in med spočetjem; izpostavljenosti prevladujočemu presnovku remdesivirja (GS-441524) v obtoku so bile 1,3-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku za



človeka. Učinkov na sposobnost parjenja pri samicah (parjenje, plodnost in spočetje) pri tej ravni odmerka ni bilo.

Pri podganah in kuncih remdesivir ni pokazal neželenih učinkov na embrio-fetalni razvoj, ko so ga brejim živalim dajali s sistemskimi izpostavljenostmi (AUC) prevladujočemu presnovku remdesivirja (GS-441524) v obtoku, ki so bile do 4-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku za človeka.

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na pred- in postnatalni razvoj pri sistemskih izpostavljenostih (AUC) prevladujočemu presnovku remdesivirja (GS-441524) v obtoku, ki so bile podobne izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev sulfobutilbetadeksat  
klorovodikova kislina (za prilagoditev vrednosti pH) (E507)  
natrijev hidroksid (za prilagoditev vrednosti pH) (E524)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati ali dajati v isti namenski liniji sočasno z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Zaprte viala

4 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina za infundiranje

Razredčeno raztopino remdesivirja za infundiranje shranjujte do 24 ur pri temperaturi do 25 °C ali 48 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz prozornega stekla tipa I, zaporka iz elastomera in aluminijasta zapiralna obroba s flip-off pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 1 viala

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Raztopino za infundiranje pripravite pod aseptičnimi pogoji in na isti dan, kot jo nameravate dati. Remdesivir je treba pred dajanjem pregledati s prostim očesom glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti vedno, ko raztopina ali vsebnik to omogočata. Če opazite kaj od navedenega, je treba raztopino zavreči in pripraviti svežo raztopino.

Remdesivir je treba pred dajanjem v obliki intravenske infuzije, ki mora trajati od 30 do 120 minut, rekonstituirati z 19 ml sterilne vode za injiciranje in razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

### Priprava raztopine remdesivirja za infundiranje

#### *Rekonstitucija*

Iz shrambe odstranite potrebno število vial za enkratno uporabo. Za vsako vialo:

- Aseptično rekonstituirajte remdesivir v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje z dodajanjem 19 ml sterilne vode za injekcije z uporabo injekcijske brizge in igle primerne velikosti za posamezno vialo.
  - Vialo zavrzite, če vakuum v vialo ne povleče sterilne vode za injekcije.
- Za rekonstitucijo praška remdesivirja uporabljajte samo **sterilno vodo** za injekcije.
- Vialo začnite takoj stresati in jo stresajte 30 sekund.
- Vsebina vialo naj se 2 do 3 minute useda. Nastati mora bistra raztopina.
- Če vsebina vialo ni povsem raztopljen, vialo ponovno 30 sekund stresajte in dovolite, da se vsebina 2 do 3 minute useda. Ta postopek ponavljajte, dokler je potrebno, da je vsa vsebina vialo povsem raztopljen.
- Preglejte vialo in zagotovite, da zaporka vsebnika ni poškodovana in da v raztopini ni trdih delcev.
- Razredčite takoj po rekonstituciji.

#### *Redčenje*

Potrebna je previdnost, da se prepreči nenamerna kontaminacija z mikrobi. Ker v zdravilu ni konzervansa ali bakteriostatične učinkovine, je treba pri pripravi končne parenteralne raztopine uporabiti aseptično tehniko. Priporoča se, da se daje takoj po pripravi, če je le mogoče.

*Odrasli in pediatrični bolniki (ki tehtajo najmanj 40 kg)*

- Na podlagi preglednice 11 določite volumen natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje, ki ga morate izvleči iz infuzijske vreče.

### **Preglednica 11: Priporočena navodila za redčenje — remdesivir v obliki rekonstituiranega praška za koncentrat za raztopino za infundiranje**

Odmerek remdesivirja	Volumen infuzijske vreče z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), ki jo je treba uporabiti	Volumen, ki ga je treba izvleči in zavreči iz infuzijske vreče z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %)	Potrebni volumen rekonstituiranega remdesivirja
200 mg (2 viali)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 viala)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

OPOMBA: 100 ml je treba pridržati za bolnike s hudimi omejitvami za vnos tekočin, npr. z ARDS ali ledvično odpovedjo.

- Potrebni volumen natrijevega klorida 9 mg/ml izvlomite iz vreče z uporabo injekcijske brizge in igle primerne velikosti v skladu s preglednico 11 ter ga zavrzite.
- Izvlomite potrebni volumen remdesivirja z uporabo injekcijske brizge primerne velikosti v skladu s preglednico 11. Morebitni neuporabljen ostanek v viali z remdesivirjem zavrzite.
- Potrebni volumen remdesivirja prenesite v izbrano infuzijsko vrečo.
- Vrečo 20-krat nežno obrnite, da premešate raztopino v vreči. Ne stresajte.
- Pripravljena raztopina je stabilna 24 ur pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) ali 48 ur v hladilniku (pri 2 °C do 8 °C).

*Pediatrični bolniki (stari najmanj 4 tedne, ki tehtajo od 3 kg do manj kot 40 kg)*

- Koncentrat remdesivirja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) nadalje razredčite z 0,9-% natrijevim kloridom na koncentracijo 1,25 mg/ml.

- Celoten potrební volumen remdesivirja 1,25 mg/ml raztopine za infundiranje se izračuna na podlagi pediatričnih režimov odmerjanja glede na telesno maso, 5 mg/kg za polnilni odmerek in 2,5 mg/kg za vsak vzdrževalni odmerek.
- Za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih je treba uporabiti majhne infuzijske vreče 0,9-% natrijevega klorida (npr. 25, 50 ali 100 ml) ali injekcijsko brizgo ustrezne velikosti. Priporočeni odmerek se aplicira z intravensko infuzijo v skupnem volumnu, ki je odvisen od odmerka, za doseganje ciljne koncentracije remdesivirja 1,25 mg/ml.
- Za dajanje volumnov < 50 ml se lahko uporabi injekcijska brizga.

Ko je infuzija končana, izpirajte z najmanj 30 ml natrijevega klorida 9 mg/ml.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/20/1459/002

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. julij 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 12. april 2022

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA VIALE (PRAŠEK ZA KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA**

Veklury 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
remdesivir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg remdesivirja (5 mg/ml po rekonstituciji).

**3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi natrijev sulfobutilbetadeksat, klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1459/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

Vključiti kodo QR: [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA VIALE (PRAŠEK ZA KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Veklury 100 mg prašek za koncentrat  
remdesivir  
za i.v. infundiranje po rekonstituciji in redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 mg/ml po rekonstituciji

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Veklury 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje remdesivir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom dobivanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Če je bilo zdravilo Veklury predpisano vašemu otroku, upoštevajte, da so vse informacije v tem navodilu naslovljene na vašega otroka (v tem primeru namesto »vi« berite »vaš otrok«).**

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Veklury in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Veklury
3. Kako se vam daje zdravilo Veklury
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Veklury
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Veklury in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Veklury je remdesivir. To je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolezni COVID-19.

Bolezen COVID-19 povzroča virus, ki se imenuje koronavirus. Zdravilo Veklury ustavi pomnoževanje virusa v celicah, to pa ustavi pomnoževanje virusa v telesu. To lahko telesu pomaga premagati virusno okužbo in vam pomaga k hitrejšemu okrevanju.

Zdravilo Veklury se daje za zdravljenje COVID-19 pri:

- odraslih bolnikov in otrocih (starih najmanj 4 tedne in ki tehtajo najmanj 3 kg), ki imajo pljučnico in potrebujejo dodatni kisik kot pomoč pri dihanju, vendar niso na umetnem predihavanju (kjer se na začetku zdravljenja za pomoč pri spontanem dihanju ali nadomestitev spontanega dihanja uporabljajo mehanska sredstva).
- odraslih in otrocih (ki tehtajo najmanj 40 kg), ki ne potrebujejo dodatnega kisika kot pomoč pri dihanju in pri katerih je tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19 povečano.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Veklury

**Zdravila Veklury navadno ne boste prejeli:**

- **če ste alergični** na remdesivir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če to velja za vas, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom dobivanja zdravila Veklury se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- **če imate težave z jetri.** Pri nekaterih osebah se pri dajanju zdravila Veklury pojavijo zvišane vrednosti jetrnih encimov. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja opravil krvne teste, da preveri, ali lahko varno prejmete zdravilo.
- **če imate težave z ledvicami.** Nekateri osebe s hudimi težavami z ledvicami tega zdravila ne smejo prejeti. Zdravnik bo opravil krvne teste, s katerimi bo ugotovil, ali lahko zdravilo varno prejmete.
- **če ste imunsko oslabljeni.** Zdravnik vas bo morda natančneje spremljal, če vaš imunski sistem ne deluje pravilno, da zagotovi učinkovitost zdravljenja.

## **Reakcije po infundiranju**

Zdravilo Veklury lahko povzroči alergijske reakcije po infundiranju ali med njim, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (nenadne, življenje ogrožajoče alergijske reakcije). Alergijske reakcije so opazili redko. Pogostosti anafilaktičnih reakcij iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Simptomi lahko vključujejo:

- spremenjen krvni tlak ali srčni utrip,
- nizko raven kisika v krvi,
- zvišano telesno temperaturo,
- kratko sapo, piskajoče dihanje,
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela (angioedem),
- izpuščaji,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- potenje,
- dregetanje.

→ **Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte**, če opazite katerega od teh učinkov.

## **Krvni testi pred zdravljenjem in med njim**

Če so vam predpisali zdravilo Veklury, boste pred začetkom zdravljenja opravili krvne teste. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Veklury, bodo krvne teste med zdravljenjem opravljali, kot bo določil zdravnik ali zdravstveni delavec. S temi testi se preverjajo težave z ledvicami ali jetri in hitrost strjevanja krvi. Dajanje zdravila Veklury bo ustavljeno, če bi se med zdravljenjem pokazali znaki poškodbe vaših ledvic ali jeter. Glejte poglavje 4 (*Možni neželeni učinki*).

## **Otroci in mladostniki**

Otroci, stari manj kot 4 tedne, ali otroci s telesno maso manj kot 3 kg zdravila Veklury ne smejo dobivati. O zdravilu ni znano dovolj, da bi ga prejeli ti otroci.

## **Druga zdravila in zdravilo Veklury**

**Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Klorokina ali hidroklorokina ne jemljite sočasno z zdravilom Veklury.

→ **Zdravniku povejte, če jemljete katero od teh zdravil**

## **Nosečnost in dojenje**

**Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če ste noseči ali menite**, da bi lahko bili noseči. Ni dovolj informacij, da bi zagotovili varnost uporabe zdravila Veklury med nosečnostjo. Zdravilo Veklury se bo uporabilo le, če so možne koristi zdravljenja večje od možnih tveganj za mater in nerojenega otroka. **Med zdravljenjem z zdravilom Veklury morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.**

**Zdravniku ali medicinski sestri povejte, če dojite.** Ni še znano, ali zdravilo Veklury ali virus bolezni COVID-19 prehaja v mleko pri ljudeh ALI kakšni bi lahko bili učinki na dojenčka ali nastajanje

mleka. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nadaljujete dojenje ali začnete zdravljenje z zdravilom Veklury. Upoštevati boste morali možne koristi zdravljenja za vas v primerjavi s koristmi in tveganji dojenja za zdravje vašega otroka.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi imelo zdravilo Veklury vpliv na vašo sposobnost vožnje.

### Zdravilo Veklury vsebuje ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 3 g natrijevega sulfobutilbetadeksata v vsakem 100-mg odmerku zdravila Veklury (6 g v začetnem odmerku). Ta sestavina je *ciklodekstrinski emulgator*, ki pomaga pri razporeditvi zdravila v telesu.

## 3. Kako se vam daje zdravilo Veklury

Zdravilo Veklury vam bo dala medicinska sestra ali zdravnik v obliki kapalne infuzije v veno (*intravenska infuzija*), kar traja od 30 do 120 minut, enkrat na dan. Med zdravljenjem vas bodo natančno spremljali.

### Priporočeni odmerek za odrasle in otroke

	Odrasli	Otroci (ki tehtajo najmanj 40 kg)	Otroci, stari vsaj 4 tedne (ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg)
<b>1. dan</b> (enkratni začetni odmerek)	200 mg	200 mg	5 mg na kg telesne mase
<b>2. dan in naprej</b> (enkrat na dan)	100 mg	100 mg	2,5 mg na kg telesne mase

### Kako dolgo traja zdravljenje

	Odrasli	Otroci (ki tehtajo najmanj 40 kg)	Otroci, stari vsaj 4 tedne (ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg)
Bolniki s <b>pljučnico, pri kateri je potrebno dodajanje kisika</b>	Enkrat na dan <b>najmanj 5 dni</b> . Lahko se podaljša do <b>skupno 10 dni</b> .	Enkrat na dan <b>najmanj 5 dni</b> . Lahko se podaljša do <b>skupno 10 dni</b> .	Enkrat na dan do <b>skupno 10 dni</b> .
Bolniki, ki <b>ne potrebujejo dodatnega kisika</b> in pri katerih je tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19 povečano	Enkrat na dan <b>3 dni</b> , z začetkom v 7 dneh po pojavu simptomov COVID-19.	Enkrat na dan <b>3 dni</b> , z začetkom v 7 dneh po pojavu simptomov COVID-19.	Ni relevantno.

Glejte *Navodila za zdravstvene delavce* s podrobnostmi o dajanju infuzije zdravila Veklury.

### Če ste dobili večji ali manjši odmerek zdravila Veklury, kot bi morali

Ker daje zdravilo Veklury samo zdravstveni delavec, ni verjetno, da bi ga dobili preveč ali premalo. Če ste dobili dodatni odmerek ali ste enega izpustili, **to takoj povejte medicinski sestri ali zdravniku**.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko ali lahko postanejo resni:

##### Redki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Alergijske reakcije po infundiranju ali med njim. Simptomi lahko vključujejo:
  - spremenjen krvni tlak ali srčni utrip,
  - nizko raven kisika v krvi,
  - zvišano telesno temperaturo,
  - kratko sapo, piskajoče dihanje,
  - otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela (angioedem),
  - izpuščaj,
  - siljenje na bruhanje (navzea),
  - bruhanje,
  - potenje,
  - drgetanje.

##### Neznana pogostnost

(pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Anafilaktične reakcije, anafilaktični šok (nenadne življenje ogrožajoče alergijske reakcije)  
Simptomi so enaki kot pri alergijskih reakcijah, vendar je reakcija hujša in zahteva takojšnjo zdravniško pomoč.
  - Sinusna bradikardija (srce utripa počasneje kot običajno).
- **Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte**, če opazite katerega od teh učinkov.

##### Drugi neželeni učinki:

##### Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Krvni testi lahko pokažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov, imenovanih *transaminaze*.
- Krvni testi lahko pokažejo, da se kri dlje časa strjuje.

##### Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- izpuščaj.

##### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Veklury

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- **Pred uporabo** za shranjevanje tega zdravila niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

- **Rekonstituirano** zdravilo Veklury je treba razredčiti takoj.
- **Razredčeno** zdravilo Veklury je treba uporabiti takoj. Po potrebi se lahko vreče z razredčeno raztopino shranjuje do 24 ur pri temperaturi do 25 °C ali pa do 48 ur v hladilniku. Med redčenjem in dajanjem ne sme preteči več kot 48 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Veklury

- **Učinkovina** je remdesivir. Ena viala vsebuje 100 mg.
- **Druge sestavine** so: natrijev sulfobutilbetadeksat; klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

### Izgled zdravila Veklury in vsebina pakiranja

Zdravilo Veklury 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do belkasto rumen prašek, ki se pred dajanjem v obliki intravenske infuzije rekonstituira in nato razredči z raztopino natrijevega klorida. Na voljo je v viali iz prozornega stekla za enkratno uporabo.

Zdravilo Veklury je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 vialo.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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



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

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

**Skenirajte spodnjo kodo z mobilno napravo, da dobite te informacije v drugih jezikih.**

Vključiti kodo QR: [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:  
Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## Navodila za zdravstvene delavce

### Veklury 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje remdesivir

Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 100 mg remdesivirja v obliki belega do belkasto rumenega praška za rekonstitucijo in redčenje.

#### Povzetek zdravljenja

Zdravilo Veklury se uporablja za zdravljenje COVID-19 pri:

- odraslih in pediatričnih bolnikih (starih najmanj 4 tedne in ki tehtajo najmanj 3 kg) s pljučnico in pri katerih je potrebno dodajanje kisika (visok ali nizek pretok kisika ali drugo neinvazivno predihavanje na začetku zdravljenja);
- odraslih in pediatričnih bolnikih (ki tehtajo najmanj 40 kg), ki ne potrebujejo dodatnega kisika in imajo tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19.

Zdravilo Veklury se daje v obliki intravenske infuzije v skupnem volumnu 25 ml, 50 ml, 100 ml ali 250 ml 0,9-% natrijevega klorida, ki traja od 30 do 120 minut.

#### **Preglednica 1: Priporočeni odmerki pri odraslih in pediatričnih bolnikih**

	Odrasli	Pediatrični bolniki (ki tehtajo najmanj 40 kg)	Pediatrični bolniki, stari vsaj 4 tedne (ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg)
<b>1. dan (enkratni polnilni odmerek)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>2. dan in naprej (enkrat na dan)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

#### **Preglednica 2: Trajanje zdravljenja**

	Odrasli	Pediatrični bolniki (ki tehtajo najmanj 40 kg)	Pediatrični bolniki, stari vsaj 4 tedne (ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg)
<b>Bolniki s pljučnico, pri kateri je potrebno dodajanje kisika</b>	Enkrat na dan <b>najmanj 5 dni in največ 10 dni.</b>	Enkrat na dan <b>najmanj 5 dni in največ 10 dni.</b>	Enkrat na dan do <b>skupno 10 dni.</b>
<b>Bolniki, ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih je tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19 povečano</b>	Enkrat na dan <b>3 dni</b> , z začetkom čim prej po diagnosticiranju COVID-19 in v 7 dneh po pojavu simptomov.	Enkrat na dan <b>3 dni</b> , z začetkom čim prej po diagnosticiranju COVID-19 in v 7 dneh po pojavu simptomov.	Ni relevantno.

Prašek je treba v aseptičnih pogojih rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije in nato razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Razredčeno raztopino dajte takoj.

Pred začetkom zdravljenja in nato kot je klinično ustrezno med zdravljenjem je treba pri vseh bolnikih opraviti teste delovanja jeter, delovanja ledvic in protrombinskega časa (PČ).

Bolnika spremljajte glede neželenih učinkov med infundiranjem in po njem. Glejte spodaj za podrobnosti o poročanju o neželenih učinkih.

## **Rekonstituiranje praška**

Za vsako vialo za enkratno uporabo je treba prašek pod aseptičnimi pogoji rekonstituirati in nato razredčiti.

- V vialo dodajte 19 ml sterilne vode za injekcije z uporabo injekcijske brizge in igle primerne velikosti za vialo. Tako nastane 5 mg/ml raztopine remdesivirja.
  - Vialo zavržite, če vakuum v vialo ne povleče sterilne vode.
- Za rekonstitucijo praška remdesivirja uporabljajte samo **sterilno vodo** za injekcije.
- Vialo začnite takoj stresati in jo stresajte 30 sekund.
- Vsebina viala naj se 2 do 3 minute useda. Nastati mora bistra raztopina.
- Če vsebina viala ni povsem raztopljena, vialo ponovno 30 sekund pretresajte in dovolite, da se vsebina 2 do 3 minute useda. Ta postopek ponavljajte, dokler je potrebno, da je vsa vsebina viala povsem raztopljena.
- Vialo pregledajte in zagotovite, da zaporka vsebnika ni poškodovana.
- Raztopino uporabite le, če je bistra in ne vsebuje delcev.
- Razredčite takoj po rekonstituciji.

## **Razredčite koncentrat z natrijevim kloridom**

Rekonstituirano zdravilo Veklury je treba razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije v aseptičnih pogojih.

### **Navodila za redčenje za odrasle in pediatrične bolnike, ki tehtajo najmanj 40 kg**

Na podlagi preglednice 3 določite volumen natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ki ga morate izvleči iz infuzijske vreče.

#### **Preglednica 3: Navodila za redčenje**

<b>Odmerek</b>	<b>Velikost infuzijske vreče, ki jo morate uporabiti</b>	<b>Koliko raztopine natrijevega klorida morate izvleči iz infuzijske vreče in zavreči</b>	<b>Volumen rekonstituiranega zdravila Veklury</b>
200 mg (2 viali)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
	100 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 viala)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml
	100 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

Opomba: Infuzijo 100 ml je treba dati bolnikom z resnimi tekočinskimi omejitvami.

- Potrebni volumen raztopine natrijevega klorida izvlecite iz infuzijske vreče z uporabo injekcijske brizge in igle primerne velikosti ter ga zavržite. Glejte preglednico 3.
- Potrebni volumen rekonstituiranega zdravila Veklury izvlecite iz viala z uporabo injekcijske brizge primerne velikosti. Glejte preglednico 3.
- Rekonstituirano zdravilo Veklury prenesite v infuzijsko vrečo.
- Vrečo 20-krat nežno obrnite, da premešate raztopino v vreči. Ne stresajte.
- Razredčeno raztopino dajte takoj po pripravi ali takoj, ko je mogoče. Razredčena raztopina je stabilna 24 ur pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) ali 48 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C).

### **Navodila za redčenje za pediatrične bolnike, stare najmanj 4 tedne, ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg**

- Koncentrat remdesivirja 100 mg/20 ml (5 mg/ml) nadalje razredčite z 0,9-% natrijevim kloridom na koncentracijo 1,25 mg/ml.
- Celoten potreben volumen raztopine remdesivirja 1,25 mg/ml raztopine za infundiranje se izračuna na podlagi pediatričnih režimov odmerjanja glede na telesno maso, 5 mg/kg za polnilni odmerek in 2,5 mg/kg za vsak vzdrževalni odmerek.
- Za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih je treba uporabiti majhne infuzijske vreče 0,9-% natrijevega klorida (npr. 25, 50 ali 100 ml) ali injekcijsko brizgo ustrezne velikosti. Priporočeni

odmerek se aplicira z intravensko infuzijo v skupnem volumnu, ki je odvisen od odmerka, za doseganje ciljne koncentracije remdesivirja 1,25 mg/ml.

- Za dajanje volumnov <50 ml se lahko uporabi injekcijska brizga.

### Dajte infuzijo

- Uporabite v pogojih, kjer je možno zdravljenje hudih preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo.
- Razredčeno raztopino infundirajte v obdobju 30 do 120 minut s hitrostjo, opisano v preglednici 4 ali preglednici 5.
- Ko je infuzija končana, izpirajte z najmanj 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
- Razredčene raztopine ne dajajte hkrati z nobenim drugim zdravilom v isti intravenski liniji. Združljivost zdravila Veklury z i.v. raztopinami in zdravili, razen z natrijevim kloridom, ni znana.

**Preglednica 4: Hitrost infundiranja pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 40 kg ali več**

Volumen infuzijske vreče	Čas infundiranja	Hitrost infundiranja
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

**Preglednica 5: Hitrost infundiranja pri pediatričnih bolnikih, starih vsaj 4 tedne, ki tehtajo najmanj 3 kg, vendar manj kot 40 kg**

Volumen v infuzijski vreči	Čas infundiranja	Hitrost infundiranja <sup>a</sup>
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 Hitrost infundiranja se lahko prilagodi glede na celoten volumen za infundiranje.

### Spremljanje neželenih učinkov in poročanje o njih

- Bolnika spremljajte glede neželenih učinkov med infundiranjem in po njem v skladu z lokalnimi smernicami zdravljenja.
- Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

### Zdravilo Veklury shranjujte na varnem

- **Pred uporabo** za shranjevanje tega zdravila niso potrebni posebni pogoji shranjevanja. Zdravila ne uporabljajte po poteku datuma uporabnosti, ki je označen na vialah/škatlah za oznako EXP.
- Zdravilo Veklury prašek je bel do belkasto rumen. Barva ne vpliva na stabilnost zdravila.
- **Rekonstituirano** zdravilo Veklury je treba razredčiti takoj.
- **Razredčeno** zdravilo Veklury je treba dati takoj. Po potrebi se lahko vreče z razredčeno raztopino shranjujejo do 24 ur pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) ali do 48 ur v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Med redčenjem in dajanjem ne sme preteči več kot 48 ur.

Neuporabljenega praška, rekonstituirane raztopine ali razredčene raztopine zdravila Veklury ne uporabljajte ponovno in ne shranjujte.

### **Informacije v drugih jezikih**

- Skenirajte spodnjo kodo z mobilno napravo, da dobite te informacije v drugih jezikih.

Vključiti kodo QR: [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne