

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Veklury 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg remdesivira. Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 5 mg/ml otopine remdesivira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 3 g sulfobutilbetadeksnatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).
Bijeli ili bjelkasti do žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Veklury je indiciran za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg):

- s upalom pluća, kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom (niskim ili visokim protokom kisika ili drugom neinvazivnom ventilacijom na početku liječenja)
- kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom, a koji su izloženi povećanom riziku od progresije bolesti u teški oblik bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnike treba nadzirati dok primaju remdesivir (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike koji primaju remdesivir u ambulantni režim treba nadzirati u skladu s lokalnom medicinskom praksom. Primjenjujte u uvjetima u kojima je moguće liječenje teških reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju.

Doziranje

Tablica 1: Preporučena doza u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

	Primjena intravenskom infuzijom		
	Odrasli	Pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 40 kg)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od najmanje 4 tjedna (tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg)
1. dan (jednokratna udarna doza)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Od 2. dana nadalje (jednom dnevno)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tablica 2: Trajanje liječenja

	Odrasli	Pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 40 kg)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od najmanje 4 tjedna (tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg)
Bolesnici s upalom pluća kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom	Svakodnevno tijekom najmanje 5 dana, ali ne dulje od 10 dana.	Svakodnevno tijekom najmanje 5 dana, ali ne dulje od 10 dana.	Svakodnevno u ukupnom trajanju do 10 dana.
Bolesnici kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom, a izloženi su povećanom riziku od progresije u teški oblik bolesti COVID-19	Svakodnevno tijekom 3 dana, počevši što prije nakon dijagnosticirane bolesti COVID-19 te unutar 7 dana od pojave simptoma.	Svakodnevno tijekom 3 dana, počevši što prije nakon dijagnosticirane bolesti COVID-19 te unutar 7 dana od pojave simptoma.	Svakodnevno tijekom 3 dana, počevši što prije nakon dijagnosticirane bolesti COVID-19 te unutar 7 dana od pojave simptoma.

Posebne populacije*Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze remdesivira u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze remdesivira u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnike koji su na dijalizi. Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) podaci o sigurnosti primjene su ograničeni (vidjeti dio 4.4) i temelje se na 5-dnevnom liječenju. Remdesivir se može primijeniti neovisno o vremenu provođenja dijalize (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze remdesivira u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, C) (vidjeti dio 5.2). Međutim, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre podaci o sigurnosti primjene ograničeni su i temelje se na primjeni jednokratne doze od 100 mg.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost remdesivira u djece mlađe od 4 tjedna i tjelesne težine manje od 3 kg nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Imunokompromitirana populacija

Sigurnost i djelotvornost remdesivira u imunokompromitiranih bolesnika nisu još ustanovljene. Dostupni su samo ograničeni podaci (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Remdesivir je namijenjen za primjenu intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije i dodatnog razrjeđivanja.

Ne smije se primjenjivati kao intramuskularna (i.m.) injekcija.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Tablica 3: Preporučena brzina infuzije – za rekonstituirani i razrijeđeni remdesivir prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg

Volumen vrećice za infuziju	Trajanje infuzije	Brzina infuzije
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

Tablica 4: Preporučena brzina infuzije – za rekonstituirani i razrijeđeni remdesivir prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali ne više od 40 kg

Volumen vrećice za infuziju	Trajanje infuzije	Brzina infuzije ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Brzina infuzije može se prilagoditi na temelju ukupnog volumena za infundiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti koje uključuju reakcije povezane s infuzijom i anafilaktičke reakcije

Tijekom i nakon primjene remdesivira primijećene su reakcije preosjetljivosti koje uključuju reakcije povezane s infuzijom i anafilaktičke reakcije. Znakovi i simptomi mogu uključivati hipotenziju, hipertenziju, tahikardiju, bradikardiju, hipoksiju, vrućicu, dispneju, piskanje, angioedem, osip, mučninu, povraćanje, dijaforezu i drhtanje. U svrhu potencijalnog sprječavanja navedenih znakova i simptoma mogu se razmotriti sporije brzine infuzije, s maksimalnim trajanjem infuzije do najviše 120 minuta. Pratite bolesnike zbog moguće pojave reakcija preosjetljivosti tijekom i nakon primjene remdesivira prema kliničkoj potrebi. Bolesnike koji primaju remdesivir u ambulantni treba nadzirati nakon primjene u skladu s lokalnom medicinskom praksom. Ako se pojave znakovi i simptomi klinički značajne reakcije preosjetljivosti, odmah prekinite primjenu remdesivira i započnite s odgovarajućim liječenjem.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema kliničkoj potrebi, u bolesnika treba odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) prije početka primjene remdesivira i tijekom njegovog uzimanja. Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i ESRD-om zabilježeni tijekom ispitivanja GS-US-540-5912 bili su usporedivi s poznatim sigurnosnim profilom remdesivira. Međutim, podaci o sigurnosti primjene u ovoj populaciji bolesnika su ograničeni. Stoga, uzimajući u obzir značajnu veću izloženost metabolitu GS-441524, bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega i ESRD-om treba pomno nadzirati tijekom liječenja remdesivirom zbog moguće pojave štetnih događaja (vidjeti dio 5.2).

Rizik od smanjene antivirusne aktivnosti prilikom istodobne primjene s klorokinom ili hidroksiklorokinom

Ne preporučuje se istodobna primjena remdesivira i klorokinfosfata ili hidroksiklorokinsulfata na temelju *in vitro* podataka koji su pokazali antagonistički učinak klorokina na unutarstaničnu metaboličku aktivaciju i antivirusnu aktivnost remdesivira (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Imunokompromitirani bolesnici

Nije jasno je li liječenje u trajanju od tri dana dostatno za izlječenje imunokompromitiranih osoba od virusa, kod kojih dolazi do produljenog oslobađanja virusa. Prisutan je potencijalni rizik od pojave rezistencije. Dostupni su samo ograničeni podaci.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 212 mg natrija po dozi od 100 mg, što odgovara 10,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

S obzirom na antagonizam zabilježen *in vitro*, ne preporučuje se istodobna primjena remdesivira i klorokinfosfata ili hidroksiklorokinsulfata.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na remdesivir

Remdesivir je, *in vitro*, supstrat za esterase u plazmi i tkivu, CYP3A4 enzim koji metabolizira lijekove i supstrat za organski anionski transportni polipeptid 1B1 (OATP1B1) i prijenosnik P-glikoprotein (P-gp). GS-704277 (metabolit remdesivira) supstrat je za OATP1B1 i OATP1B3.

Provedeno je ispitivanje interakcije lijek-lijek s remdesivirom. U tablici 5 sažeto su prikazani farmakokinetički učinci ispitivanih lijekova na remdesivir i metabolite GS-704277 i GS-441524.

Tablica 5: Učinak drugih lijekova na remdesivir i metabolite GS-704277 i GS-441524

Istodobno primijenjeni lijek Doza (mg)	Interakcija Geometrijska srednja vrijednost promjene (%)	Preporuke vezane za istodobnu primjenu
Ciklosporin jednokratna doza od 400	remdesivir: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ Ne očekuju se interakcije kod istodobne primjene remdesivira s inhibitorima OATP1B1/1B3 i/ili P-gp-a.	Nije potrebna prilagodba doze remdesivira kad se primjenjuje istodobno s inhibitorima OATP1B1 i OATP1B3.
Karbamazepin 300 dvaput na dan	remdesivir: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17 % Ne očekuju se interakcije kod istodobne primjene remdesivira s jakim induktorima ili inhibitorima CYP3A4.	Nije potrebna prilagodba doze remdesivira kad se primjenjuje istodobno s jakim induktorima CYP3A4 i/ili P-gp-a.

NAPOMENA: Ispitivanje interakcije provedeno je u zdravih dobrovoljaca.

Učinci remdesivira na druge lijekove

Remdesivir nije klinički relevantan inhibitor CYP3A4, OATP1B1 i OATP1B3. *In vitro*, remdesivir je inhibitor UGT1A1, MATE1, OAT3 i OCT1; međutim, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijekova s remdesivirom i supstrata tih enzima ili prijenosnika.

Remdesivir nije klinički značajan induktor CYP3A4. Remdesivir je inducirao CYP1A2 *in vitro*; međutim, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijekova s remdesivirom i supstrata CYP1A2.

Provedena su ispitivanja interakcije lijek-lijek s remdesivirom. U tablici 6 sažeto je prikazan učinak remdesivira na farmakokinetiku ispitivanih lijekova.

Tablica 6: Učinak remdesivira na druge lijekove

Istodobno primijenjeni lijek Doza (mg)	Remdesivir Doza (mg)	Interakcija Geometrijska srednja vrijednost promjene (%)	Preporuke vezane za istodobnu primjenu
Midazolam jednokratna doza od 2,5	jednokratna doza od 200	C_{max} ↑29 % ^a AUC_{inf} ↑20 % ^a Ne očekuje se inhibicija kod istodobne primjene remdesivira sa supstratima CYP3A	Nije potrebna prilagodba doze remdesivira kad se primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A
Midazolam jednokratna doza od 2,5	jednokratna doza od 200 nakon koje slijedi doza od 100 jednom dnevno (10 doza) ^b	C_{max} ↑45 % ^c AUC_{inf} ↑30 % ^c Ne očekuje se indukcija kod istodobne primjene remdesivira sa supstratima CYP3A	
Pitavastatin jednokratna doza od 2	jednokratna doza od 200	C_{max} ↑5 % ^a AUC_{inf} ↑17 % ^a Ne očekuje se inhibicija kod istodobne primjene remdesivira sa supstratima OATP1B1/OATP1B3	Nije potrebna prilagodba doze remdesivira kad se primjenjuje istodobno sa supstratima OATP1B1/OATP1B3

NAPOMENA: Ispitivanje interakcije provedeno je u zdravih dobrovoljaca.

a. Bez učinka = 1,00 (0,80 – 1,25).

b. Midazolam je primijenjen s posljednjom dozom remdesivira.

c. Bez učinka = 1,00 (0,70 – 1,43).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni remdesivira u trudnica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Izloženosti su se većinom dogodile u drugom i trećem tromjesečju ili tromjesečje nije poznato te dostupni podaci ne ukazuju na rizik.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju pri izloženostima glavnom metabolitu remdesivira koje su bile približno jednake terapijskim izloženostima u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Zbog vrlo ograničenog iskustva, remdesivir se ne smije primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje remdesivirom. Primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može se uzeti u obzir.

U žena reproduktivne dobi treba razmotriti primjenu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja.

Dojenje

Remdesivir i njegov glavni metabolit izlučuju se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama nakon intravenske primjene. Ne očekuje se klinički učinak na dojenče zbog slabog prelaska u majčino mlijeko i niske peroralne bioraspoloživosti.

S obzirom na ograničeno kliničko iskustvo, odluku o dojenju tijekom liječenja treba donijeti nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za svaki slučaj pojedinačno.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima remdesivira na plodnost u ljudi. U mužjaka štakora liječenje remdesivirom nije imalo učinka na parenje ili plodnost. Međutim, u ženki štakora primijećeno je smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj navedenog za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Predviđa se da remdesivir ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava u zdravih dobrovoljaca su povišene razine transaminaza (14 %). Najčešća nuspojava u bolesnika s bolešću COVID-19 je mučnina (4 %).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave u tablici 7 u nastavku prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 7: Tablični prikaz nuspojava

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Rijetko	preosjetljivost
Nepoznato	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često	glavobolja
<i>Srčani poremećaji</i>	
Nepoznato	sinusna bradikardija*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	mučnina
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Vrlo često	povišene razine transaminaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	osip
<i>Pretrage</i>	
Vrlo često	produljeno protrombinsko vrijeme
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
Rijetko	reakcije povezane s infuzijom

*Prijavljena je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet; obično se normalizirala u roku od 4 dana nakon zadnje primjene remdesivira, bez dodatne intervencije

Opis odabranih nuspojava

Povišene razine transaminaza

U ispitivanjima provedenima u zdravih dobrovoljaca, povišenje razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili i ALT-a i AST-a u ispitanika koji su primali remdesivir bila su 1,25 do 2,5 puta viša od gornje granice normale (GGN) (10 %) ili 2,5 do 5 puta viša od GGN-a (4 %). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s bolešću COVID-19, incidencija povišenih razina transaminaza u bolesnika liječenih remdesivirom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo ili standardno liječenje.

Produljeno protrombinsko vrijeme

U kliničkom ispitivanju (NIAID ACTT-1) u bolesnika s bolešću COVID-19, incidencija produljenog protrombinskog vremena ili INR-a (pretežno manje od dvostruke vrijednosti GGN-a) bila je veća u ispitanika liječenih remdesivirom nego u onih koji su primali placebo, bez opažene razlike u incidenciji događaja krvarenja između tih dviju skupina. U ispitivanju GS-US-540-9012 incidencija produljenog protrombinskog vremena ili povećanja INR-a bila je slična u bolesnika liječenih remdesivirom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U ispitivanju GS-US-540-5912, 163 hospitalizirana bolesnika s potvrđenom bolešću COVID-19 i akutnim oštećenjem bubrega, kroničnom bolešću bubrega ili ESRD-om na hemodijalizi primala su remdesivir u trajanju do 5 dana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Podaci o sigurnosti primjene u tih bolesnika bili su usporedivi s poznatim sigurnosnim profilom remdesivira. U tom istom ispitivanju incidencija produljenog protrombinskog vremena ili INR-a bila je veća u bolesnika liječenih remdesivirom nego u onih koji su primali placebo, bez opažene razlike u incidenciji događaja krvarenja između tih dviju skupina (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti remdesivira u djece u dobi od 4 tjedna i starije i tjelesne težine od najmanje 3 kg koja imaju COVID-19 temelji se na podacima iz otvorenog kliničkog ispitivanja faze 2/3 (ispitivanje GS-US-540-5823) u bolesnika koji su liječeni remdesivirom (vidjeti dio 5.1). Zabilježene nuspojave bile su u skladu s nuspojavama zabilježenim u kliničkim ispitivanjima remdesivira u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Zbrinjavanje predoziranja remdesivirom treba se sastojati od općih suportivnih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. Ne postoji specifičan antidot za predoziranje remdesivirom. U jednom ispitivanju kliničke farmakologije u 60 zdravih ispitanika primijenjena je jednokratna doza od 600 mg remdesivira tijekom 30 minuta, što je tri puta više od terapijske udarne doze od 200 mg. Mučnina i/ili povraćanje (1. – 2. stupnja) prijavljeni su u 33 (55 %) ispitanika. U jednog ispitanika (2 %) zabilježene su povišene razine AST-a i ALT-a (4. stupnja) bez povišenja razine bilirubina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiviroici za sistemsku primjenu, direktno djelujući antiviroici, ATK oznaka: J05AB16

Mehanizam djelovanja

Remdesivir je adenoziński nukleotidni prolijek koji se metabolizira unutar stanice domaćina u farmakološki aktivan metabolit nukleozid trifosfat. Remdesivir trifosfat se ponaša kao analog adenozin trifosfata (ATP) i natječe se s prirodnim supstratom, ATP-om, za ugradnju u nastajuće lance RNA kataliziranu RNA polimerazom ovisnom o RNA virusa SARS-CoV-2, što dovodi do odgođenog prekida lanca (engl. *delayed chain termination*) tijekom replikacije virusne RNA. Kao dodatni mehanizam, remdesivir trifosfat može ujedno inhibirati sintezu virusne RNA nakon ugradnje u predložak virusne RNA kao rezultat prekida nastavka transkripcije pomoću virusne polimeraze, do kojeg može doći u prisutnosti većih koncentracija nukleotida. Kada je nukleotid remdesivira prisutan u predlošku virusne RNA, ugrožena je učinkovitost ugradnje komplementarnog prirodnog nukleotida, što inhibira sintezu virusne RNA.

Antivirusna aktivnost

Remdesivir je *in vitro* ispoljavao aktivnost protiv kliničkog izolata virusa SARS-CoV-2 u primarnim stanicama epitela dišnih puteva ljudi uz koncentraciju pri kojoj se postiže 50 % najvećeg učinka (EC_{50}) od 9,9 nM nakon 48 sati liječenja. Remdesivir je inhibirao replikaciju SARS-CoV-2 u kontinuiranim staničnim linijama ljudskih plućnih epitelnih stanica Calu-3 i A549-hACE2 uz vrijednosti EC_{50} od 280 nM nakon 72 sata liječenja odnosno 115 nM nakon 48 sati liječenja. Vrijednosti EC_{50} za djelovanje remdesivira protiv virusa SARS-CoV-2 u Vero stanicama iznosile su 137 nM 24 sata nakon liječenja i 750 nM 48 sati nakon liječenja.

Klorokinfosfat je antagonizirao antivirusnu aktivnost remdesivira na o dozi ovisan način kada su ta dva lijeka bila zajedno inkubirana pri klinički značajnim koncentracijama u stanicama HEp-2 inficiranim s respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Zabilježene su veće vrijednosti EC_{50} za remdesivir s povećanjem koncentracija klorokinfosfata. Povećanje koncentracija klorokinfosfata smanjilo je stvaranje remdesivir trifosfata u A549-hACE2, HEp-2 i normalnim bronhalnim epitelnim stanicama u ljudi.

Na osnovi *in vitro* testiranja, remdesivir je zadržao slično antivirusno djelovanje (promjena vrijednosti EC_{50} manja od granične vrijednosti promjene osjetljivosti *in vitro* od 2,8 puta) protiv kliničkih izolata varijanti virusa SARS-CoV-2 u usporedbi s izolatom ranije linije virusa SARS-CoV (linije A), uključujući varijante alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2), epsilon (B.1.429), zeta (P.2), jota (B.1.526), kapa (B.1.617.1), lambda (C.37) i omikron (uključujući B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.86, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, EG.5.1.4, FL.22, HK.3, HV.1, JN.1, XBB, XBB.1.5, XBB.1.5.72, XBB.1.16, XBB.2.3.2, XBC.1.6 i XBF). Za ove je varijante promjena vrijednosti EC_{50} bila u rasponu od 0,2 do 2,3 puta u usporedbi s izolatom ranije linije virusa SARS-CoV-2 (linije A). Upotrebom sustava replikona SARS-CoV-2 remdesivir je zadržao slično antivirusno djelovanje (promjena vrijednosti EC_{50} manja od granične vrijednosti promjene osjetljivosti *in vitro* od 2,5 puta) protiv podvarijanti omikrona JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, LB.1 i XBB.1.9.2 u usporedbi s referentnim replikonom divljeg tipa (linija B).

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Izolati virusa SARS-CoV-2 sa smanjenom osjetljivošću na remdesivir odabrani su u staničnoj kulturi. U jednom odabiru s GS-441524, matičnim nukleozidom remdesivira, došlo je do pojave kultura prikupljenih virusa koji su ekspimirali kombinacije supstitucija aminokiselina na V166A, N198S, S759A, V792I, C799F i C799R u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA, što je dovelo do promjena EC_{50} od 2,7 puta do 10,4 puta. Prilikom pojedinačnog uvođenja u rekombinantni virus divljeg tipa putem ciljane mutageneze zabilježeno je smanjenje osjetljivosti na remdesivir od 1,7 do 3,5 puta. U drugom odabiru s remdesivirom u kojem je korišten izolat virusa SARS-CoV-2 koji sadrži supstituciju P323L u virusnoj polimerazi, došlo je do pojave jedne supstitucije aminokiseline na V166L. Kod

rekombinantnih virusa samo sa supstitucijama na P323L ili na kombinaciji P323L + V166L zabilježene su promjene osjetljivosti na remdesivir od 1,3 odnosno 1,5 puta.

Profiliranjem rezistencije na remdesivir u staničnoj kulturi s CoV virusom mišjeg hepatitisa identificirane su dvije supstitucije (F476L i V553L) u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA na reziduama očuvanim u svim koronavirusima koje su dovele do smanjenja osjetljivosti na remdesivir za 5,6 puta. Uvođenje odgovarajućih supstitucija (F480L i V557L) u virus SARS-CoV dovelo je do šesterostrukog smanjenja osjetljivosti na remdesivir u staničnoj kulturi i oslabljene patogeneze virusa SARS-CoV u mišjem modelu. Pojedinačno uvođenje odgovarajućih supstitucija na F480L i V557L u rekombinantni virus SARS-CoV-2 dovelo je do smanjenja osjetljivosti na remdesivir od 2 puta.

U kliničkim ispitivanjima

U ispitivanju NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), u 61 bolesnika s dostupnim podacima o sekvenciranju na početku ispitivanja i nakon početka ispitivanja, stopa nastanka supstitucija u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA u bolesnika liječenih remdesivirom i onih koji su primali placebo bila je slična. U 2 bolesnika liječena remdesivirom zabilježene su supstitucije u RNA polimerazi ovisnoj o RNA prethodno identificirane u eksperimentima selekcije rezistencije (V792I ili C799F) i povezane s niskim smanjenjem osjetljivosti na remdesivir ($\leq 3,4$ puta). Nijedna druga supstitucija u RNA polimerazi ovisnoj o RNA zabilježena u bolesnika liječenih remdesivirom nije bila povezana s rezistencijom na remdesivir.

U ispitivanju GS-US-540-5773, među 19 bolesnika liječenih remdesivirom koji su imali dostupne podatke o sekvenciranju na početku ispitivanja i nakon početka ispitivanja, supstitucije u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA (nsp12) zabilježene su u 4 bolesnika. Supstitucije T76I, A526V, A554V i C697F nisu bile povezane s rezistencijom na remdesivir (promjena osjetljivosti $\leq 1,45$ puta). Učinak supstitucije E665K na osjetljivost na remdesivir nije se mogao odrediti jer nije bilo replikacije.

U ispitivanju GS-US-540-9012, u 244 bolesnika s dostupnim podacima o sekvenciranju na početku ispitivanja i nakon početka ispitivanja, stopa nastanka supstitucija u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA u bolesnika liječenih remdesivirom i onih koji su primali placebo bila je slična. U jednog bolesnika liječenog remdesivirom pojavila se jedna supstitucija u RNA polimerazi ovisnoj o RNA (A376V) koja je bila povezana sa smanjenom osjetljivošću na remdesivir *in vitro* (12,6 puta). Nijedna druga supstitucija u RNA polimerazi ovisnoj o RNA ili drugim proteinima replikacijsko-transkripcijskog kompleksa zabilježena u bolesnika liječenih remdesivirom nije bila povezana s rezistencijom na remdesivir.

U ispitivanju GS-US-540-5912, u 60 bolesnika s dostupnim podacima o sekvenciranju na početku ispitivanja i nakon početka ispitivanja, supstitucije u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA nastale su u 8 bolesnika liječenih remdesivirom. U 4 bolesnika liječena remdesivirom nastale su supstitucije u RNA polimerazi ovisnoj o RNA (M794I, C799F ili E136V) i bile su povezane sa smanjenom osjetljivošću na remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ puta). Nijedna druga supstitucija u RNA polimerazi ovisnoj o RNA zabilježena u bolesnika liječenih remdesivirom nije bila povezana s rezistencijom na remdesivir.

U ispitivanju GS-US-540-5823, među bolesnicima s dostupnim podacima o sekvenciranju na početku ispitivanja i nakon početka ispitivanja, supstitucije u virusnoj RNA polimerazi ovisnoj o RNA (A656P i G670V) zabilježene su u jednog od 23 bolesnika koji su liječeni remdesivirom. Zabilježene supstitucije nisu povezane s rezistencijom na remdesivir.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja u bolesnika s bolešću COVID-19

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

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju procijenjena je primjena remdesivira u dozi od 200 mg jedanput dnevno 1. dana, nakon čega slijedi 100 mg remdesivira jedanput dnevno do najviše 9 dana (ukupno najviše 10 dana intravenski primijenjene

terapije) u hospitaliziranih odraslih bolesnika s bolešću COVID-19 i dokazima zahvaćenosti donjeg dišnog sustava. U ispitivanje su bila uključena 1062 hospitalizirana bolesnika: 159 (15 %) bolesnika s blagom/umjerenom bolešću (15 % u obje ispitivane skupine) i 903 (85 %) bolesnika s teškom bolešću (85 % u obje ispitivane skupine). Blaga/umjerena bolest definirana je kao $\text{SpO}_2 > 94 \%$ i respiratorna frekvencija < 24 udisaja/min bez terapije kisikom; teška bolest definirana je kao $\text{SpO}_2 \leq 94 \%$ na sobnom zraku, respiratorna frekvencija ≥ 24 udisaja/min i potreba za kisikom ili potreba za mehaničkom ventilacijom. Na mehaničkoj ventilaciji / izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) bilo je ukupno 285 bolesnika (26,8 %) ($n = 131$ primalo je remdesivir). Bolesnici su stratificirani prema ozbiljnosti bolesti pri uključivanju u ispitivanje i randomizirani u omjeru 1:1 na remdesivir ($n = 541$) ili placebo ($n = 521$) uz standardno liječenje.

Srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 59 godina, a 36 % bolesnika imalo je 65 ili više godina. Šezdeset četiri posto bolesnika bili su muškarci, 53 % su bili pripadnici bijele rase, 21 % su bili pripadnici crne rase, a 13 % su bili Azijci. Najčešći komorbiditeti bili su hipertenzija (51 %), pretilost (45 %) i dijabetes melitus tipa 2 (31 %); distribucija komorbiditeta bila je slična u obje ispitivane skupine.

Približno je 38,4 % (208/541) bolesnika bilo podvrgnuto 10-dnevnom ciklusu liječenja remdesivirom.

Primarna klinička mjera ishoda bilo je vrijeme do oporavka unutar 29 dana od randomizacije, što je definirano kao otpust iz bolnice (sa ili bez ograničenja aktivnosti i sa ili bez potrebe za terapijom kisikom kod kuće) ili nastavak hospitalizacije, ali bez potrebe za terapijom kisikom i bez potrebe za nastavkom dotadašnje medicinske skrbi. Medijan vremena do oporavka iznosio je 10 dana u skupini koja je primala remdesivir, u usporedbi s 15 dana u skupini koja je primala placebo (omjer stope oporavka 1,29; [95 % CI 1,12 do 1,49]; $p < 0,001$).

U sloju bolesnika s blagom/umjerenom bolešću pri uključivanju u ispitivanje ($n = 159$) nije opažena razlika u vremenu do oporavka. Medijan vremena do oporavka iznosio je 5 dana u skupini koja je primala remdesivir i 7 dana u skupini koja je primala placebo (omjer stope oporavka 1,10; [95 % CI od 0,8 do 1,53]); izgledi za poboljšanje na ordinalnoj ljestvici u skupini koja je primala remdesivir u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo bili su 15. dana sljedeći: omjer izgleda 1,2; [95 % CI od 0,7 do 2,2; $p = 0,562$].

Među bolesnicima koji su imali tešku bolest pri uključivanju u ispitivanje ($n = 903$) medijan vremena do oporavka iznosio je 12 dana u skupini koja je primala remdesivir u odnosu na 19 dana u skupini koja je primala placebo (omjer stope oporavka 1,34; [95 % CI od 1,14 do 1,58]; $p < 0,001$); izgledi za poboljšanje na ordinalnoj ljestvici u skupini koja je primala remdesivir u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo bili su 15. dana sljedeći: omjer izgleda 1,6; [95 % CI od 1,3 do 2,0].

Ukupno gledano, izgledi poboljšanja na ordinalnoj ljestvici bili su 15. dana veći u skupini koja je primala remdesivir u odnosu na skupinu koja je primala placebo (omjer izgleda 1,6; [95 % CI od 1,3 do 1,9]; $p < 0,001$).

U ukupnoj populaciji 29-dnevna smrtnost iznosila je 11,6 % u skupini koja je primala remdesivir naspram 15,4 % u skupini koja je primala placebo (omjer hazarda 0,73; [95 % CI 0,52 do 1,03]; $p = 0,07$). *Post-hoc* analiza 29-dnevne smrtnosti prema ordinalnoj ljestvici prikazana je u tablici 8.

Tablica 8: Ishodi 29-dnevne smrtnosti prema ordinalnoj ljestvici^a na početku ispitivanja NIAID ACTT-1

	Rezultat ordinalne ljestvice na početku ispitivanja			
	5		6	
	Bolesnici kojima je potreban niski protok kisika		Bolesnici kojima je potreban visoki protok kisika ili neinvazivna mehanička ventilacija	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
29-dnevna smrtnost	4,1	12,8	21,8	20,6
Omjer hazarda^b (95 % CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Analiza nije unaprijed definirana.

b Omjeri hazarda za podskupine prema rezultatu ordinalne ljestvice na početku ispitivanja izvedeni su iz nestratificiranih Coxovih modela proporcionalnih hazarda.

Ispitivanje GS-US-540-5773 u bolesnika s teškom bolešću COVID-19

U randomiziranom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 5773) provedenom u bolesnika u dobi od najmanje 12 godina s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2, zasićenjem kisikom ≤ 94 % na sobnom zraku i radiološkim dokazom upale pluća, usporedilo se 200 bolesnika koji su primali remdesivir 5 dana sa 197 bolesnika koji su primali remdesivir 10 dana. Svi su bolesnici primili 200 mg remdesivira 1. dan i 100 mg jedanput dnevno sljedećih dana uz standardno liječenje. Primarna mjera ishoda bio je klinički status 14. dana procijenjen na ordinalnoj ljestvici od 7 stupnjeva, u rasponu od otpusta iz bolnice do povećavanja razina kisika i ventilacijske potpore do smrti.

Izgledi poboljšanja 14. dana u bolesnika randomiziranih na 10-dnevni ciklus remdesivira, u usporedbi s bolesnicima randomiziranim na 5-dnevni ciklus, iznosili su 0,67 (omjer izgleda); [95 % CI od 0,46 do 0,98]. U ovom ispitivanju zabilježene su statistički značajne nejednakosti u početnom kliničkom statusu. Nakon prilagodbe za razlike između skupina na početku ispitivanja, izgledi poboljšanja 14. dana iznosili su 0,75 (omjer izgleda); [95 % CI od 0,51 do 1,12]. Nadalje, nakon prilagodbe za razlike između skupina na početku ispitivanja, nije bilo statistički značajnih razlika u stopama oporavka ili stopama smrtnosti u skupinama s 5-dnevnim i 10-dnevnim ciklusom. U razdoblju od 28 dana, smrtnost zbog bilo kojeg razloga bila je 12 % naspram 14 % u skupini s 5-dnevnim odnosno 10-dnevnim ciklusom liječenja.

Ispitivanje GS-US-540-9012 u bolesnika s potvrđenom bolešću COVID-19 koji su izloženi povećanom riziku od progresije bolesti

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje za procjenu liječenja remdesivirom u ambulantnim uvjetima provedeno u 562 bolesnika uključujući 8 adolescenata (u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg) s potvrđenom bolešću COVID-19 i najmanje jednim faktorom rizika za progresiju bolesti do hospitalizacije. Faktori rizika za progresiju bolesti bili su: starosna dob ≥ 60 godina, kronična bolest pluća, hipertenzija, kardiovaskularna ili cerebrovaskularna bolest, dijabetes melitus, pretilost, imunokompromitirano stanje, kronična blaga ili umjereno teška bolest bubrega, kronična bolest jetre, trenutni rak ili bolest srpastih stanica. Cijepljeni bolesnici bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici koji su liječeni remdesivirom primili su intravensku terapiju u dozi od 200 mg 1. dan te 100 mg jednom dnevno nakon toga, u ukupnom trajanju od 3 dana. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1, stratificirani prema prebivalištu u kvalificiranoj ustanovi za njegu (da/ne), starosnoj dobi (< 60 naspram ≥ 60 godina) i regiji (SAD naspram izvan SAD-a) kako bi primali remdesivir (n = 279) ili placebo (n = 283) uz standardno liječenje.

Na početku ispitivanja, srednja vrijednost dobi iznosila je 50 godina (pri čemu je 30 % bolesnika imalo 60 ili više godina); 52 % bolesnika bili su muškarci, 80 % bolesnika bili su bijelci, 8 % crnci, 2 % azijati, 44 % Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci; medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 30,7 kg/m². Najčešći komorbiditeti bili su dijabetes melitus (62 %), pretilost (56 %) i hipertenzija (48 %). Medijan (Q1, Q3) trajanja simptoma prije liječenja bio je 5 (3,6) dana; medijan virusnog opterećenja bio je 6,3 log₁₀ kopija/ml na početku ispitivanja. Demografske karakteristike i

karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su uravnotežene u skupini koja je primala remdesivir i skupini koja je primala placebo. *Post-hoc* eksploracijska analiza neobaveznih uzoraka bioloških biljega pokazala je da je 14,8 % bolesnika imalo pozitivan rezultat serološkog testa na početku ispitivanja, dok je 37,7 % imalo negativan rezultat serološkog testa (47,5 % bolesnika nije pristalo na ovo neobavezno prikupljanje bioloških biljega).

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika s hospitalizacijom povezanom s bolešću COVID-19 (koja se definira kao boravak na odjelu za akutnu njegu u trajanju od najmanje 24 sata) ili 28-dnevna smrtnost iz svih uzroka. Događaji (hospitalizacija povezana s bolešću COVID-19 ili 28-dnevna smrtnost iz svih uzroka) su zabilježeni u 2 (0,7 %) bolesnika liječena remdesivirom, u usporedbi s 15 (5,3 %) bolesnika koji su istodobno randomizirani da primaju placebo, čime je dokazano 87 %-tno smanjenje hospitalizacije povezane s bolešću COVID-19 ili smrtnosti iz svih uzroka u usporedbi s placebo (omjer hazarda, 0,134 [95 % CI, od 0,031 do 0,586]; $p = 0,0076$). Apsolutno smanjenje rizika bilo je 4,6 % (95 % CI, od 1,8 % do 7,5 %). Nisu zabilježeni smrtni slučajevi nakon 28 dana. Šest od 17 događaja hospitalizacije zabilježeno je u bolesnika s poznatim početnim serološkim statusom (pozitivan rezultat serološkog testa: $n = 0$ u skupini koja je primala remdesivir i $n = 2$ u skupini koja je primala placebo; negativan rezultat serološkog testa: $n = 2$ u skupini koja je primala remdesivir i $n = 2$ u skupini koja je primala placebo). U bolesnika u kojih početni serološki status nije bio poznat zabilježeno je 11 od 17 događaja hospitalizacije, od čega svih 11 u skupini koja je primala placebo, a nijedan u skupini koja je primala remdesivir. Ne može se donijeti zaključak o djelotvornosti u podskupinama stratificiranim prema serološkom statusu zbog malog broja bolesnika poznatog serološkog statusa i ukupno niskih stopa događaja.

Ispitivanje GS-US-540-5912 u bolesnika s bolešću COVID-19 i oštećenjem funkcije bubrega

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (ispitivanje GS-US-540-5912) procijenjena je primjena remdesivira u dozi od 200 mg jednom dnevno 1. dana, nakon čega je slijedila doza od 100 mg remdesivira jednom dnevno tijekom 4 dana (ukupno najviše 5 dana intravenski primijenjene terapije) u 243 hospitalizirana odrasla bolesnika s potvrđenom bolešću COVID-19 i oštećenjem funkcije bubrega. Ispitivanje je obuhvatilo 90 bolesnika (37 %) s akutnim oštećenjem bubrega (definirano kao 50 %-tni porast razine serumskog kreatinina unutar 48 sati koji se održao ≥ 6 sati unatoč potpurnom liječenju), 64 bolesnika (26 %) s kroničnom bolešću bubrega ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) i 89 bolesnika (37 %) s ESRD-om ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min}$) kojima je bila potrebna hemodijaliza. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 te stratificirani prema ESRD-u, potrebi za visokim protokom kisika i regiji (SAD naspram izvan SAD-a) kako bi primali remdesivir ($n = 163$) ili placebo ($n = 80$) uz standardno liječenje.

Na početku ispitivanja, srednja vrijednost dobi iznosila je 69 godina (pri čemu je 62 % bolesnika imalo 65 ili više godina); 57 % bolesnika bili su muškarci, 67 % bolesnika bili su bijelci, 26 % crnci i 3 % azijati. Na početku ispitivanja najčešći čimbenici rizika bili su hipertenzija (89 %), diabetes melitus (79 %) i kardiovaskularna ili cerebrovaskularna bolest (51 %); distribucija čimbenika rizika bila je slična među dvjema ispitivanim skupinama. Na početku ispitivanja ukupno 45 bolesnika (19 %) bilo je na terapiji visokim protokom kisika, 144 (59 %) bolesnika na terapiji niskim protokom kisika, dok su 54 (22 %) bolesnika bila na sobnom zraku; nijedan bolesnik nije trebao invazivnu mehaničku ventilaciju. Ukupno 182 bolesnika (75 %) nisu primala bubrežnu nadomjesnu terapiju, dok je 31 bolesnik (13 %) primio cjepivo protiv bolesti COVID-19. Ispitivanje je završilo prije vremena zbog teškoća s izvodljivosti, pa je zbog broja uključenih bolesnika manjeg od očekivanog, snaga ispitivanja bila premala da bi se procijenile primarne (smrtni ishod svih uzroka ili invazivna mehanička ventilacija do 29. dana) i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti.

QT interval

U temeljitom ispitivanju QT/QTc intervala, u kojemu je 60 zdravih ispitanika primilo remdesivir u dozi od 600 mg kao jednokratno liječenje, nije opažen učinak na QTc interval.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i sigurnost primjene remdesivira u 53 bolesnika u dobi od najmanje 28 dana i tjelesne težine od najmanje 3 kg s bolešću COVID-19 procijenjene su u ispitivanju GS-US-540-5823, otvorenom ispitivanju s jednom skupinom ispitanika u kojem je sudjelovalo 58 bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina. Mjere ishoda djelotvornosti bile su sekundarne i analizirane su deskriptivno, stoga ih je potrebno tumačiti s oprezom.

Dojenčad, djeca i adolescenti (kohorte 1 – 4 i 8) (n = 53): Bolesnici tjelesne težine ≥ 40 kg primili su 200 mg remdesivira 1. dan, a zatim su sljedećih dana primali 100 mg remdesivira jednom dnevno (tj. dozu za odrasle); bolesnici tjelesne težine ≥ 3 kg do < 40 kg primili su 5 mg/kg remdesivira 1. dan, a zatim su sljedećih dana primali 2,5 mg/kg remdesivira jednom dnevno. Medijan (raspon) izloženosti remdesiviru iznosio je 5 (1, 10) dana.

Na početku ispitivanja, medijan dobi iznosio je 7 godina (raspon: od 0,1 do 17 godina), 57 % bolesnika bilo je ženskog spola, medijan tjelesne težine iznosio je 24,6 kg (raspon: od 4 kg do 192 kg). Ukupno je 19 bolesnika (37 %) bilo pretilo (ITM za dob ≥ 95 . percentila); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) i 4 (80 %) bolesnika u kohortama 1, 2, 3, 4 odnosno 8. Na početku ispitivanja ukupno je 12 bolesnika (23 %) bilo na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (rezultat 2 na ordinalnoj ljestvici od 7 stupnjeva), 18 bolesnika (34 %) bilo je na neinvazivnoj ventilaciji ili visokom protoku kisika (rezultat 3); 10 bolesnika (19 %) bilo je na niskom protoku kisika (rezultat 4); a 13 bolesnika (25 %) bilo je na sobnom zraku (rezultat 5). Ukupni medijan (Q1, Q3) trajanja simptoma i hospitalizacije prije prve doze remdesivira iznosio je 5 (3, 7) dana odnosno 1 (1, 3) dan.

U kohortama 1 – 4 i 8, medijan (Q1, Q3) promjene kliničkog statusa u odnosu na početne vrijednosti (procijenjeno na temelju ordinalne ljestvice od 7 stupnjeva u rasponu od smrti [rezultat 1] do otpusta iz bolnice [rezultat 7] iznosio je +2,0 (1,0; 4,0) stupnja 10. dana. Među bolesnicima s rezultatom na ordinalnoj ljestvici ≤ 5 bodova na početku, udio onih kojima se rezultat kliničkog statusa poboljšao ≥ 2 boda 10. dana iznosio je 75,0 % (39/52); medijan (Q1, Q3) vremena do oporavka iznosio je 7 (5, 16) dana. Ukupno je 60 % bolesnika otpušteno iz bolnice do 10. dana. Većina bolesnika, 92 % (49/53), primala je istodobno s remdesivirom još najmanje 1 lijek za liječenje bolesti COVID-19, uključujući imunomodulatorne i protuupalne lijekove. Tri bolesnika preminula su u ovim kohortama tijekom ispitivanja.

Novorođenčad, prijevremeno rođena novorođenčad i dojenčad (kohorte 5 – 7) (n = 5): terminska novorođenčad u dobi od 14 do manje od 28 dana, tjelesne mase najmanje 2,5 kg, primila je 5 mg/kg remdesivira 1. dan, a zatim je sljedećih dana primala 2,5 mg/kg remdesivira jednom dnevno. Terminska novorođenčad mlađa od 14 dana, tjelesne mase najmanje 2,5 kg pri rođenju, te prijevremeno rođena novorođenčad i dojenčad mlađa od 56 dana, tjelesne mase najmanje 1,5 kg pri rođenju, primila je 2,5 mg/kg remdesivira 1. dan, a zatim 1,25 mg/kg jednom dnevno sljedećih dana. Sigurnost i djelotvornost u ovih bolesnika nisu utvrđene. U ovim kohortama nije zabilježen nijedan smrtni ishod tijekom ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva remdesivira ispitana su u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s bolešću COVID-19.

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva remdesivira i glavnog cirkulirajućeg metabolita GS-441524 procijenjena su u zdravih odraslih ispitanika. Nakon intravenske primjene remdesivira u režimu doziranja za odrasle osobe, vršna koncentracija u plazmi uočena je pri kraju primjene infuzije, neovisno o razini doze, te se brzo smanjila nakon toga s poluvijekom od približno 1 sat. Vršne koncentracije metabolita GS-441524 u plazmi uočene su 1,5 do 2,0 sata nakon početka primjene 30-minutne infuzije.

Distribucija

Približno 93 % remdesivira vezano je za proteine u ljudskoj plazmi (*ex-vivo* podaci) s rasponom slobodne frakcije od 6,4 % do 7,4 %. Vezivanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu od 1 do 10 μM , i nema dokaza o zasićenosti vezivanja remdesivira. Nakon jednokratne doze od 150 mg [^{14}C]-remdesivira u zdravih ispitanika, omjer [^{14}C]-radioaktivnosti u krvi i plazmi iznosio je približno 0,68 nakon 15 minuta od početka infuzije, povećavao se vremenom i dostigao omjer od 1,0 nakon 5 sati, što ukazuje na diferencijalnu distribuciju remdesivira i njegovih metabolita u plazmi ili staničnim komponentama krvi.

Biotransformacija

Remdesivir se u znatnoj mjeri metabolizira u farmakološki aktivan nukleozidni analog trifosfat GS-443902 (koji se formira unutar stanice). Put metaboličke aktivacije uključuje hidrolizu putem esteraze, što dovodi do formiranja intermedijarnog metabolita, GS-704277. U jetri su esteraze karboksilesteraza 1 i katepsin A odgovorne za 80 % odnosno 10 % metabolizma remdesivira. Cijepanjem fosforamidne veze, a zatim fosforilacijom nastaje aktivni trifosfat, GS-443902. Defosforilacija svih fosforiliranih metabolita može dovesti do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-441524 koji nije učinkovito ponovno fosforiliran. Uklanjanje cijanidne skupine iz remdesivira i/ili njegovih metabolita, nakon kojeg slijedi naknadna konverzija posredovana rodanazama, stvara tiocijanatni anion. Razine tiocijanata zabilježene nakon primjene 100 mg i 200 mg remdesivira bile su značajno ispod endogenih razina u ljudskoj plazmi.

Eliminacija

Nakon jednokratne i.v. doze od 150 mg [^{14}C]-remdesivira, srednja vrijednost ukupno nađene doze iznosila je 92 %, a sastojala se od približno 74 % doze izlučene u urinu i 18 % doze izlučene u fecesu. Većina izlučene doze remdesivira u urinu bila je u obliku metabolita GS-441524 (49 %), dok je 10 % izlučeno u obliku remdesivira. Ovi podaci ukazuju da bubrežni klirens predstavlja glavni put eliminacije metabolita GS-441524. Medijan terminalnog poluvijeka remdesivira i metabolita GS-441524 iznosio je približno 1 sat odnosno 27 sati.

Farmakokinetika remdesivira i metabolita u odraslih s bolešću COVID-19

Farmakokinetička izloženost remdesiviru i njegovim metabolitima u odraslih s bolešću COVID-19 prikazana je u tablici 9.

Tablica 9: Farmakokinetički parametri^a remdesivira i metabolita (GS-441524 i GS-704277) nakon višekratne intravenske primjene remdesivira u dozi od 100 mg u odraslih s bolešću COVID-19

Parametri Srednja vrijednost ^b (95 % CI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	1650 (1570; 1730)	85,0 (78,8; 91,7)	128 (118; 139)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	983 (946; 1020)	1410 (1290; 1530)	229 (219; 241)
C _{tau} (ng/ml)	NM	38,8 (35,7; 42,2)	NM

CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*); NM = nije mjerljivo (24 sata nakon primjene doze)

a. Procjene populacijske farmakokinetike za 30-minutnu intravensku infuziju remdesivira tijekom 3 dana (ispitivanje GS-US-540-9012, n = 148).

b. Procjena geometrijskih srednjih vrijednosti

Ostale posebne populacije

Spol, rasna pripadnost i dob

Farmakokinetičke razlike u izloženosti remdesiviru prema spolu, rasnoj pripadnosti i dobi procijenjene su pomoću analize populacijske farmakokinetike. Spol i rasna pripadnost nisu utjecali na

farmakokinetiku remdesivira i njegovih metabolita (GS 441524 i GS-704277). Farmakokinetička izloženost metabolitu GS-441524 bila je umjereno povećana u hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19 u dobi ≥ 60 godina, no prilagodba doze u tih bolesnika nije potrebna.

Trudnoća

U ispitivanju CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), srednje vrijednosti izloženosti (AUC_{tau} , C_{max} , i C_{tau}) remdesiviru i njegovim metabolitima (GS-441524 i GS-704277) bile su usporedive između žena reproduktivne dobi koje su bile trudne i žena reproduktivne dobi koje nisu bile trudne.

Pedijatrijski bolesnici

Populacijski farmakokinetički modeli za remdesivir i njegove cirkulirajuće metabolite (GS-704277 i GS-441524), razvijeni na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s bolešću COVID-19, upotrijebljeni su za predviđanje farmakokinetičke izloženosti u 50 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 28 dana do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 3 kg (ispitivanje GS-US-540-5823) (tablica 10). Geometrijske srednje vrijednosti izloženosti (AUC_{tau} , C_{max} i C_{tau}) za bolesnike u dobi od ≥ 28 dana do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 3 kg (kohorte 1 – 4 i 8, $n = 50$) pri primjenjivanjem dozama bile su od 1 % do 40 % više za remdesivir, od 26 % niže do 4 % više za GS-441524 i od 13 % niže do 95 % više za GS-704277 u odnosu na vrijednosti u odraslih hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19. Te se razlike nisu smatrale klinički relevantnima. Izloženosti u plazmi pomoćnoj tvari sulfobutileter- β -ciklodekstrinu bile su općenito slične u svih pedijatrijskih bolesnika pri primijenjenim dozama u ispitivanju GS-US-540-5823 te usporedive s izloženosti odraslih osoba s normalnom funkcijom bubrega, premda su dostupni podaci vrlo ograničeni.

Tablica 10: Procjena farmakokinetičkih parametara^a remdesivira u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, ispitivanja GS-441524 i GS-704277 u pedijatrijskih i odraslih hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19

Parametri, srednja vrijednost ^b	Pedijatrijski bolesnici					Odrasli hospitalizirani bolesnici (N = 289)
	kohorta 1	kohorta 8	kohorta 2	kohorta 3	kohorta 4	
	od 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg (N = 5)	od 28 dana do < 18 godina i tjelesne težine od 20 do < 40 kg (N = 12)	od 28 dana do < 18 godina i tjelesne težine od 12 do < 20 kg (N = 11)	od 28 dana do < 18 godina i tjelesne težine od 3 do < 12 kg (N = 10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	2220	2440	2990	2570	2460	2160
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1450	1430	1990	1940	1500	1420
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	85,3	96,5	106	105	120	116
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1480	1460	1520	1530	1660	1930
C _{tau} (ng/ml)	44,1	42,3	44,5	44,3	47,8	55,3
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	163	219	367	223	267	188
AUC _{tau} (h•ng/ml)	390	351	574	390	390	400

a Farmakokinetički parametri simulirani su na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja pri infuzijama remdesivira u trajanju od 0,5 sati.

b Procjene geometrijske srednje vrijednosti.

Pedijatrijski hospitalizirani bolesnici uključeni su u ispitivanje GS-US-540-5823; bolesnici su primili 200 mg 1. dana, a zatim su sljedećih dana primali remdesivir 100 mg jednom dnevno (kohorte 1 i 8), ili su primili 5 mg/kg 1. dana, a zatim su sljedećih dana primali remdesivir 2,5 mg/kg jednom dnevno (kohorte 2 - 4) tijekom ukupnog trajanja liječenja do 10 dana.

Odrasli hospitalizirani bolesnici uključeni su u ispitivanje CO-US-540-5844 (randomizirano ispitivanje faze 3 u kojemu se procjenjivala sigurnost primjene i antivirusna aktivnost remdesivira u bolesnika s teškim oblikom bolesti COVID-19); bolesnici su primili 200 mg 1. dana, a zatim su primali 100 mg jednom dnevno sljedećih dana (ukupno trajanje liječenja 10 dana).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika remdesivira i njegovih metabolita (GS-441524 i GS-704277) i pomoćne tvari sulfobutileter- β -ciklodekstrina procijenjena je u zdravih ispitanika, ispitanika s blagim (eGFR 60 – 89 ml/min), umjerenim (eGFR 30 – 59 ml/min), teškim (eGFR 15 – 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega ili ESRD-om (eGFR < 15 ml/min), koji jesu ili nisu na hemodijalizi, nakon jedne doze od najviše 100 mg remdesivira (tablica 11) i u ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s bolešću COVID-19 i teškim oblikom smanjene funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min) koji su primili 200 mg remdesivira 1. dan, a zatim su primali 100 mg remdesivira od 2. do 5. dana (tablica 12).

Na farmakokinetičku izloženost remdesiviru nije utjecala funkcija bubrega ili vrijeme primjene remdesivira u odnosu na vrijeme primjene dijalize. Izloženosti GS-704277, GS-441524 i sulfobutileter- β -ciklodekstrinu bile su u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega 2,8 puta, 7,9 puta odnosno 20 puta veće nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, što se ne smatra klinički značajnim na temelju ograničenih dostupnih podataka o sigurnosti primjene. Nije potrebna prilagodba doze remdesivira u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one koji su na dijalizi.

Tablica 11: Statistička usporedba farmakokinetičkih parametara jedne doze^a za remdesivir i metabolite (GS-441524 i GS-704277) između odraslih ispitanika sa smanjenom funkcijom bubrega^b (blago, umjereno, teško oštećenje funkcije bubrega i ESRD) i odraslih ispitanika^a s normalnom funkcijom bubrega

GLSM omjer ^c (90 %-tni CI)	60 – 89 ml u minuti N = 10	30 – 59 ml u minuti N = 10	15 – 29 ml u minuti N = 10	< 15 ml u minuti		
				Prije hemodijalize N = 6	Nakon hemodijalize N = 6	Bez dijalize N = 3
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	96,0 (70,5; 131)	120 (101; 142)	97,1 (83,3; 113)	89,1 (67,1; 118)	113 (79,4; 160)	93,9 (65,4; 135)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	99,5 (75,3; 132)	122 (97,5; 152)	94 (83,0; 107)	79,6 (59,0; 108)	108 (71,5; 163)	88,9 (55,2; 143)
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	107 (90; 126)	144 (113; 185)	168 (128; 220)	227 (172; 299)	307 (221; 426)	300 (263; 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/ml)	119 (97; 147)	202 (157; 262)	326 (239; 446)	497 (365; 677)	622 (444; 871)	787 (649; 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	225 (120; 420)	183 (134; 249)	127 (96,1; 168)	143 (100; 205)	123 (83,6; 180)	176 (119; 261)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

CI = interval pouzdanosti; GLSM = geometrijska srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *geometric least-squares mean*)

- a Izloženosti su procijenjene analizom bez odjeljaka iz posebnog ispitivanja oštećenja funkcije bubrega GS-US-540-9015 faze 1; primijenjene su pojedinačne doze do 100 mg; svaki ispitanik s oštećenjem funkcije bubrega uspoređen je s podudarnim odraslim ispitanikom s normalnom funkcijom bubrega (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²) uključenim u ispitivanje, istog spola i sličnog indeksa tjelesne mase (ITM ($\pm$ 20 %)) i dobi ($\pm$ 10 godina). Ispitanici sa smanjenom funkcijom bubrega i podudarni odrasli ispitanici s normalnom funkcijom bubrega primili su jednaku dozu remdesivira.
- b eGFR je izračunan primjenom jednadžbe za modifikaciju prehrane u bubrežnoj bolesti i izražen u ml/min/1,73 m².

- c Omjer izračunan za usporedbu ispitivanih (ispitanici sa smanjenom funkcijom bubrega) i referentnih (ispitanici s normalnom funkcijom bubrega) farmakokinetičkih parametara.
- d AUC_{0-72h} za ispitanike na hemodijalizi.

Tablica 12: Farmakokinetički parametri^a remdesivira i metabolita (GS-441524 i GS-704277) nakon intravenske primjene remdesivira (200 mg 1. dana, nakon čega je slijedilo 100 mg dnevno od 2. do 5. dana) u odraslih osoba s bolešću COVID-19 i teškim oblikom smanjene funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min /1,73 m²)

Parametar Srednja vrijednost ^b (percentil, 5., 95.)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C_{max} (ng/ml)	2090 (890; 4360)	349 (72,4; 818)	232 (61,9; 613)
AUC_{tau} (h•ng/ml)	1700 (1030; 2970)	7580 (1630; 18 600)	919 (509; 1620)

a Procjene populacijske farmakokinetike za 30-minutnu intravensku infuziju remdesivira tijekom 5 dana (ispitivanje GS-US-540-5912, n = 90).

b Procjene geometrijske srednje vrijednosti.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika remdesivira i njegovih metabolita (GS-441524 i GS-704277) procijenjena je u zdravih ispitanika i u ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) nakon primjene jednokratne doze remdesivira od 100 mg. U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, srednje vrijednosti izloženosti (AUC_{inf} , C_{max}) remdesiviru i metabolitu GS-704277 bile su slične kod umjerenog oštećenja funkcije jetre te do 2,4 puta više kod teškog oštećenja funkcije jetre; međutim, to se povišenje nije smatralo klinički značajnim.

Hospitalizacija

Farmakokinetička izloženost remdesiviru u hospitaliziranih bolesnika s teškom upalom pluća uzrokovanom bolešću COVID-19 bila je uglavnom unutar raspona izloženosti zabilježene u bolesnika koji nisu bili hospitalizirani. Razine metabolita GS-704277 i GS-441524 bile su umjereno povišene.

Interakcije

In vitro:

Remdesivir je inhibirao CYP3A4. Pri fiziološki značajnim koncentracijama (u stanju dinamičke ravnoteže), remdesivir ili njegovi metaboliti GS-441524 i GS-704277 nisu inhibirali CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6. Remdesivir nije o vremenu ovisan inhibitor enzima CYP450.

Remdesivir inducira CYP1A2 i potencijalno CYP3A4, ali ne i CYP2B6.

Podaci ne ukazuju na to da remdesivir ili njegovi metaboliti GS-441524 i GS-704277 klinički značajno inhibiraju UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ili 2B7. Remdesivir je inhibirao UGT1A1, ali ga njegovi metaboliti nisu inhibirali.

UGT1A3 je bio jedini enzim za koji je otkriveno da se preko njega odvija metabolizam metabolita GS-441524 i GS-704277.

Remdesivir je inhibirao OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 i OATP1B3. Pri fiziološki značajnim koncentracijama remdesivir i njegovi metaboliti nisu inhibirali P-gp i BCRP (vidjeti dio 4.5).

In vivo:

Na temelju kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s remdesivirom, ne očekuju se klinički značajne interakcije sa supstratima CYP1A2, CYP3A4 (uključujući deksametazon), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 i OATP1B3.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija

Nakon intravenske primjene (spora bolus injekcija) remdesivira rezus majmunima ili štakorima, pojavila se teška toksičnost bubrega nakon kratkog trajanja liječenja. U mužjaka rezus majmuna je pri primjeni svih razina doza od 5, 10 i 20 mg/kg na dan tijekom 7 dana došlo do porasta srednje vrijednosti dušika iz ureje i porasta srednje vrijednosti kreatinina, tubularne atrofije bubrega te bazofilije i stvaranja cilindara, kao i do nepredviđene smrti jedne od životinja pri dozi od 20 mg/kg na dan. U štakora su razine doza > 3 mg/kg na dan tijekom najviše 4 tjedna dovela je do nalaza koji ukazuju na oštećenje i/ili disfunkciju bubrega. Sistemske izloženosti (AUC) glavnom cirkulirajućem metabolitu remdesivira (GS-441524) iznosile su 0,1 x (majmuni pri dozi od 5 mg/kg na dan) i 0,3 x (štakori pri dozi od 3 mg/kg na dan) izloženosti u ljudi nakon intravenske primjene pri preporučenoj dozi za ljude (engl. *recommended human dose*, RHD).

Kancerogeneza

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenog potencijala remdesivira.

Mutageneza

Remdesivir nije bio genotoksičan u nizu testova, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija u limfocitima iz ljudske periferne krvi i *in vivo* mikronukleus test na štakorima.

Reproduktivna toksičnost

U ženki štakora primijećeno je smanjenje broja žutih tijela, broja mjesta implantacije i vijabilnih embrija kada se remdesivir primjenjivao intravenski svakodnevno u sistemsko toksičnoj dozi (10 mg/kg na dan) 14 dana prije parenja i tijekom začeća; izloženosti glavnom cirkulirajućem metabolitu (GS-441524) bile su 1,3 puta veće od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Nisu zabilježeni učinci na reprodukciju u ženki (parenje, plodnost i začeće) pri ovoj dozi.

U štakora i kunića remdesivir nije pokazao štetno djelovanje na embriofetalni razvoj kada se primjenjivao u gravidnih životinja uz sistemske izloženosti (AUC) glavnom cirkulirajućem metabolitu remdesivira (GS-441524) koje su bile do najviše 4 puta veće od izloženosti u ljudi pri RHD-u.

U štakora nije bilo štetnih učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj uz sistemske izloženosti (AUC) glavnom cirkulirajućem metabolitu remdesivira (GS-441524) koje su bile slične izloženostima u ljudi pri RHD-u.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sulfobutilbetadeksnatrij
kloridna kiselina (za prilagodbu pH) (E507)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH) (E524)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati niti istodobno primjenjivati s drugim lijekovima kroz istu infuzijsku liniju osim s onim lijekovima koji su navedeni u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Rekonstituirana i razrijeđena otopina za infuziju

Razrijeđena otopina za infuziju remdesivira može se čuvati najviše 24 sata na temperaturi ispod 25 °C ili 48 sati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna bočica od stakla tipa I, s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu za infuziju treba pripremiti u aseptičnim uvjetima isti dan kada se lijek primjenjuje. Kad god to otopina i spremnik omogućavaju, remdesivir prije primjene treba vizualno pregledati kako biste se uvjerali da ne sadrži vidljive čestice te da nije promijenio boju. Ako primijetite bilo što od navedenog, otopinu treba baciti i pripremiti novu otopinu.

Remdesivir se mora rekonstituirati s 19 ml sterilne vode za injekcije i razrijediti u 0,9 %-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida prije primjene putem intravenske infuzije tijekom 30 do 120 minuta.

Priprema remdesivir otopine za infuziju

Rekonstitucija

Iz spremišta izvadite onoliko bočica za jednokratnu uporabu koliko je potrebno. Za svaku bočicu:

- U aseptičnim uvjetima rekonstituirajte remdesivir prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dodavanjem 19 ml sterilne vode za injekcije pomoću nove štrcaljke i igle odgovarajuće veličine za svaku novu bočicu, a zatim umetnite iglu kroz sredinu čepa bočice.
 - Ako vakuum ne povuče sterilnu vodu za injekcije u bočicu, bacite tu bočicu.
- Za rekonstituciju remdesivir praška upotrijebite samo **sterilnu vodu** za injekcije.
- Odmah protresite bočicu i nastavite je tresti 30 sekundi.
- Ostavite sadržaj bočice da odstoji 2 do 3 minute. Dobivena otopina treba biti bistra.
- Ako se sadržaj bočice nije potpuno otopio, ponovno tresite bočicu 30 sekundi i ostavite sadržaj da odstoji 2 do 3 minute. Po potrebi ponavljajte ovaj postupak dok se sav sadržaj bočice ne otopi.
- Pregledajte bočicu kako biste se uvjerali da zatvarač spremnika nije oštećen i da otopina ne sadrži vidljive čestice.
- Otopinu razrijedite odmah nakon rekonstitucije.

Razrjeđivanje

Potreban je oprez kako ne bi došlo do slučajne kontaminacije mikrobima. S obzirom da ovaj lijek ne sadrži konzervanse ni bakteriostatike, mora se koristiti aseptična tehnika prilikom pripreme konačne otopine za parenteralnu primjenu. Ako je moguće preporučuje se primjena lijeka odmah nakon pripreme.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 40 kg)

- Uz pomoć tablice 13 odredite volumen 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida koji treba izvući iz vrećice za infuziju.

Tablica 13: Preporučene upute za razrjeđivanje – rekonstituirani remdesivir prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Doza remdesivira	Volumen infuzijske vrećice 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida koji treba koristiti	Volumen koji treba izvući iz infuzijske vrećice 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida i baciti	Potreban volumen rekonstituiranog remdesivira
200 mg (2 bočice)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 bočica)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

NAPOMENA: infuzija od 100 ml namijenjena je samo za bolesnike s teškom restrikcijom unosa tekućine, npr. s akutnim respiratornim distres sindromom ili zatajenjem bubrega.

- U skladu s tablicom 13 izvucite i bacite odgovarajući volumen 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida iz vrećice pomoću štrcaljke i igle odgovarajuće veličine.
- U skladu s tablicom 13 izvucite potreban volumen rekonstituiranog remdesivira pomoću štrcaljke odgovarajuće veličine. Sav neiskorišten sadržaj koji preostane u bočici s remdesivirom treba baciti.
- Potreban volumen rekonstituiranog remdesivira prenesite u odabranu vrećicu za infuziju.
- Nježno preokrenite vrećicu 20 puta da izmiješate otopinu u vrećici. Nemojte tresti.
- Pripremljena otopina stabilna je 24 sata na sobnoj temperaturi (od 20 °C do 25 °C) ili 48 sati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C).

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od 3 kg do manje od 40 kg)

- Dodatno razrijedite koncentrat od 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivira do fiksne koncentracije od 1,25 mg/ml primjenom 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida.
- Ukupni potrebni infuzijski volumen otopine remdesivira za infuziju od 1,25 mg/ml izračunava se prema režimu doziranja na temelju tjelesne težine za pedijatrijsku populaciju od 5 mg/kg za udarnu dozu te 2,5 mg/kg za svaku od doza održavanja.
- Za primjenu doze u pedijatrijskih bolesnika treba upotrijebiti male vrećice za infuziju s 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida (npr. od 25, 50 ili 100 ml) ili štrcaljku odgovarajuće veličine. Preporučena doza primjenjuje se putem i.v. infuzije u ukupnom volumenu koji ovisi o dozi kako bi se dobila ciljna koncentracija remdesivira od 1,25 mg/ml.
- Štrcaljka se može upotrebljavati za primjenu volumena od < 50 ml.

Nakon završetka infuzije sistem isperite s najmanje 30 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1459/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. srpnja 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU (PRAŠAK ZA KONCENTRAT ZA OTOPINU ZA INFUZIJU)

1. NAZIV LIJEKA

Veklury 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
remdesivir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg remdesivira (5 mg/ml nakon rekonstitucije).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i sulfobutilbetadeksnatrij, kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid, za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1459/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. INFORMACIJE NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU (PRAŠAK ZA KONCENTRAT ZA OTOPINU ZA INFUZIJU)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Veklury 100 mg prašak za koncentrat
remdesivir
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 mg/ml nakon rekonstitucije

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Veklury 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju remdesivir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Ako je lijek Veklury propisan Vašem djetetu, napominjemo da se sve informacije u ovoj uputi o lijeku odnose na Vaše dijete (u ovom slučaju čitajte „Vaše dijete“ umjesto „Vi“).

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Veklury i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Veklury
3. Kako ćete primati Veklury
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Veklury
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Veklury i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Veklury je remdesivir. To je antivirusni lijek koji se koristi za liječenje bolesti COVID-19.

Bolest COVID-19 izaziva virus koji se naziva koronavirus. Veklury sprječava umnažanje virusa u stanicama, a to zaustavlja razmnožavanje virusa u organizmu. To može pomoći organizmu u prevladavanju infekcije virusom i može Vam pomoći da se brže oporavite.

Veklury će se koristiti za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih i djece (u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg):

- koji imaju upalu pluća i potrebu za dodatnim kisikom koji im pomaže disati, ali koji nisu na umjetnoj ventilaciji (kod koje se mehaničkim postupcima potpomaže ili zamjenjuje spontano disanje na početku liječenja)
- koji nemaju potrebu za dodatnim kisikom koji im pomaže disati, a koji su izloženi povećanom riziku od napredovanja bolesti u teški oblik bolesti COVID-19.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Veklury

U pravilu nećete primati lijek Veklury

- **ako ste alergični** na remdesivir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što prije ako se ovo odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Veklury:

- **ako imate problema s bubrezima.** Liječnik će Vas možda nadzirati ako imate problema s bubrezima kako bi se pobrinuo za Vašu sigurnost.
- **ako ste imunokompromitirani.** Liječnik će možda trebati pomnije pratiti radi li Vaš imunološki sustav pravilno kako bi se osiguralo da je liječenje djelotvorno.

Reakcije nakon infuzije

Veklury može uzrokovati alergijske reakcije nakon i tijekom infuzije, uključujući anafilaktičke reakcije (iznenadne alergijske reakcije opasne po život). Alergijske reakcije su rijetko opažene. Učestalost anafilaktičkih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Simptomi mogu uključivati:

- promjene u krvnom tlaku ili brzini srčanih otkucaja
- nisku razinu kisika u krvi
- visoku temperaturu
- nedostatak zraka, piskanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla (angioedem)
- osip
- mučninu
- povraćanje
- znojenje
- drhtanje

→ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite neki od navedenih učinaka.

Krvne pretrage prije i tijekom liječenja

Ako Vam je propisan lijek Veklury, možda će Vam prije početka liječenja napraviti krvne pretrage. Tijekom liječenja lijekom Veklury bolesnicima će možda raditi krvne pretrage ako tako odredi liječnik. Tim se pretragama provjerava postoje li problemi s bubrezima.

Djeca i adolescenti

Lijek Veklury ne smije se davati djeci koja su mlađa od 4 tjedna ili djeci koja imaju tjelesnu težinu manju od 3 kg. Lijek im se ne smije davati jer se još ne zna dovoljno o njemu za primjenu u toj skupini djece.

Drugi lijekovi i Veklury

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Ne smijete uzimati klorokin ili hidroksiklorokin istodobno s lijekom Veklury.

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova.**

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako ste trudni ili biste mogli biti trudni. Nema dovoljno podataka da bi se sa sigurnošću moglo znati je li lijek Veklury siguran za primjenu tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Lijek Veklury se smije primjenjivati samo ako moguća korist liječenja premašuje mogući rizik za majku i nerođeno dijete. **Savjetujte se s liječnikom o potrebi primjene učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom Veklury.**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako dojite. Lijek Veklury izlučuje se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. S obzirom na ograničeno iskustvo s primjenom lijeka tijekom dojenja, trebate se detaljnije savjetovati s liječnikom o tome trebate li nastaviti s dojenjem ili prestati dojititi tijekom liječenja lijekom Veklury.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će lijek Veklury utjecati na sposobnost upravljanja vozilima.

Veklury sadrži ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 3 g sulfobutilbetadeksnatrija u jednoj dozi od 100 mg lijeka Veklury (6 g u početnoj dozi). Ovaj sastojak je *ciklodekstrinski emulgator* koji omogućuje da se lijek raspodijeli u organizmu.

Veklury sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 212 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 100 mg. To odgovara 10,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako ćete primiti Veklury

Lijek Veklury davat će Vam medicinska sestra ili liječnik u obliku infuzije u venu (*intravenske infuzije*) u trajanju od 30 do 120 minuta, jedanput dnevno. Tijekom liječenja će Vas pomno nadzirati.

Preporučena doza za odrasle i djecu

	Odrasli	Djeca (tjelesne težine od najmanje 40 kg)	Djeca u dobi od najmanje 4 tjedna (tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg)
1. dan (jednokratna početna doza)	200 mg	200 mg	5 mg po kilogramu tjelesne težine
Od 2. dana nadalje (jednom dnevno)	100 mg	100 mg	2,5 mg po kilogramu tjelesne težine

Koliko dugo traje liječenje

	Odrasli	Djeca (tjelesne težine od najmanje 40 kg)	Djeca u dobi od najmanje 4 tjedna (tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg)
Bolesnici s upalom pluća kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom	Svakodnevno tijekom najmanje 5 dana . Može se produljiti na ukupno 10 dana .	Svakodnevno tijekom najmanje 5 dana . Može se produljiti na ukupno 10 dana .	Svakodnevno u ukupnom trajanju do 10 dana .
Bolesnici kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom , a izloženi su povećanom riziku od progresije u teški oblik bolesti COVID-19	Svakodnevno tijekom 3 dana , počevši unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti COVID-19.	Svakodnevno tijekom 3 dana , počevši unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti COVID-19.	Svakodnevno tijekom 3 dana , počevši unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti COVID-19.

Pogledajte „Upute za zdravstvene radnike“ u kojima je detaljno opisano kako se daje infuzija lijeka Veklury.

Ako primite više ili manje lijeka Veklury nego što ste trebali

S obzirom da lijek Veklury primjenjuje samo zdravstveni radnik, malo je vjerojatno da ćete primiti previše ili premalo lijeka. Ako primite dodatnu dozu ili propustite dozu, **odmah obavijestite medicinsku sestru ili liječnika**.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ili mogu postati ozbiljne:

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika)

- alergijske reakcije nakon ili tijekom infuzije. Simptomi mogu uključivati:
 - promjene u krvnom tlaku ili brzini srčanih otkucaja
 - nisku razinu kisika u krvi
 - visoku temperaturu
 - nedostatak zraka, piskanje
 - oticanje lica, usana, jezika ili grla (angioedem)
 - osip
 - mučninu
 - povraćanje
 - znojenje
 - drhtanje

Nepoznato

(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- anafilaktičke reakcije, anafilaktički šok (iznenadne alergijske reakcije opasne po život)
Simptomi su jednaki kao i kod alergijskih reakcija, ali je ova reakcija teža i zahtijeva hitnu medicinsku pomoć.

- sinusna bradikardija (otkucaji srca koji su sporiji nego što je normalno).

→ **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite neki od navedenih učinaka.

Ostale nuspojave:

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)

- Krvne pretrage mogu pokazati povećane razine jetrenih enzima koji se zovu *transaminaze*
- Krvne pretrage mogu pokazati da je potrebno dulje vremena da se krv zgruša

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika)

- glavobolja
- mučnina
- osip

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Veklury

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

- **Prije primjene** lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- **Nakon rekonstitucije** lijek Veklury treba odmah razrijediti.
- **Nakon razrjeđivanja** lijek Veklury treba odmah upotrijebiti. Po potrebi se vrećice s razrijeđenom otopinom mogu čuvati najviše 24 sata ispod 25 °C ili najviše 48 sati u hladnjaku. Između razrjeđivanja i primjene ne smije proći više od 48 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Veklury sadrži

- **Djelatna tvar** je remdesivir. Jedna bočica sadrži 100 mg.
- **Drugi sastojci** su sulfobutilbetadeksnatrij, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

Kako Veklury izgleda i sadržaj pakiranja

Veklury 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je bijeli, bjelkasti do žuti prašak, koji treba rekonstituirati, a zatim razrijediti u otopini natrijeva klorida prije primjene putem intravenske infuzije. Isporučuje se u prozirnoj staklenoj bočici za jednokratnu uporabu.

Veklury je dostupan u kutijama koje sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.
Više informacija potražite u sažetku opisa svojstava lijeka.

Upute za zdravstvene radnike

Veklury 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju remdesivir

Jedna bočica za jednokratnu uporabu sadrži 100 mg remdesivira u obliku bijelog do bjelkastog ili žutog praška za rekonstituciju i razrjeđivanje.

Sažetak liječenja

Lijek Veklury se koristi za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg):

- s upalom pluća, kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom (niskim ili visokim protokom kisika ili drugom neinvazivnom ventilacijom na početku liječenja)
- kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom, a koji su izloženi povećanom riziku od progresije bolesti u teški oblik bolesti COVID-19

Lijek Veklury treba primijeniti putem intravenske infuzije u ukupnom volumenu od 25 ml, 50 ml, 100 ml ili 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida tijekom 30 do 120 minuta.

Tablica 1: Preporučena doza u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

	Odrasli	Pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 40 kg)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od najmanje 4 tjedna (tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg)
1. dan (jednokratna udarna doza)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Od 2. dana nadalje (jednom dnevno)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tablica 2: Trajanje liječenja

	Odrasli	Pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 40 kg)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od najmanje 4 tjedna (tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg)
Bolesnici s upalom pluća kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom	Svakodnevno tijekom najmanje 5 dana , ali ne dulje od 10 dana .	Svakodnevno tijekom najmanje 5 dana , ali ne dulje od 10 dana .	Svakodnevno u ukupnom trajanju do 10 dana .
Bolesnici kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom, a izloženi su povećanom riziku od progresije u teški oblik bolesti COVID-19	Svakodnevno tijekom 3 dana , počevši što prije nakon dijagnosticirane bolesti COVID-19 te unutar 7 dana od pojave simptoma.	Svakodnevno tijekom 3 dana , počevši što prije nakon dijagnosticirane bolesti COVID-19 te unutar 7 dana od pojave simptoma.	Svakodnevno tijekom 3 dana , počevši što prije nakon dijagnosticirane bolesti COVID-19 te unutar 7 dana od pojave simptoma.

Prašak se mora u aseptičnim uvjetima rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije, a zatim razrijediti s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida. Razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah.

Sukladno kliničkoj potrebi, u bolesnika treba provjeriti funkciju bubrega prije početka liječenja remdesivirom te tijekom njegova trajanja.

Tijekom i nakon primjene infuzije bolesnika je potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava. Informacije o prijavljivanju nuspojava potražite u nastavku.

Rekonstitucija praška

Za svaku bočicu za jednokratnu uporabu prašak se mora rekonstituirati, a zatim razrijediti u aseptičnim uvjetima.

- Dodajte 19 ml sterilne vode za injekcije u bočicu pomoću nove štrcaljke i igle odgovarajuće veličine za svaku novu bočicu, a zatim umetnite iglu kroz sredinu čepa bočice.
- Time se dobiva otopina remdesivira od 5 mg/ml.
 - Ako vakuum ne povuče sterilnu vodu za injekcije u bočicu, bacite tu bočicu.
- Za rekonstituciju remdesivir praška upotrijebite samo **sterilnu vodu** za injekciju.
- Odmah protresite bočicu i nastavite je tresti 30 sekundi.
- Ostavite sadržaj bočice da odstoji 2 do 3 minute. Dobivena otopina treba biti bistra.
- Ako se sadržaj bočice nije potpuno otopio, ponovno tresite bočicu 30 sekundi i ostavite sadržaj da odstoji 2 do 3 minute. Po potrebi ponavljajte ovaj postupak dok se sav sadržaj bočice ne otopi.
- Pregledajte bočicu kako biste se uvjerali da njen zatvarač nije oštećen.
- Otopinu treba koristiti samo ako je bistra i bez vidljivih čestica.
- Otopinu razrijedite odmah nakon rekonstitucije.

Razrijedite koncentrat otopinom natrijeva klorida

Rekonstituirani lijek Veklury mora se u aseptičnim uvjetima razrijediti s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije.

Upute za razrjeđivanje za odrasle i pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od najmanje 40 kg

Uz pomoć tablice 3 odredite koliko 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida treba izvući iz vrećice za infuziju.

Tablica 3: Upute za razrjeđivanje

Doza	Veličina vrećice za infuziju koju treba koristiti	Koliko otopine natrijeva klorida treba izvući iz vrećice za infuziju i baciti	Volumen rekonstituiranog lijeka Veklury
200 mg (2 bočice)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 bočica)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Napomena: Infuzija od 100 ml namijenjena je samo za bolesnike s teškom restrikcijom unosa tekućine.

- Izvucite i bacite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida iz vrećice za infuziju pomoću štrcaljke i igle odgovarajuće veličine. Pogledajte tablicu 3.
- Izvucite potreban volumen rekonstituiranog lijeka Veklury iz bočice pomoću štrcaljke odgovarajuće veličine. Pogledajte tablicu 3.
- Prenesite rekonstituirani lijek Veklury u vrećicu za infuziju.
- Nježno preokrenite vrećicu 20 puta da izmiješate otopinu u vrećici. Nemojte tresti.
- Razrijeđenu otopinu primijenite odmah ili što je prije moguće nakon pripreme. Razrijeđena otopina stabilna je 24 sata na sobnoj temperaturi (od 20 °C do 25 °C) ili 48 sati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C).

Upute za razrjeđivanje za pedijatrijske bolesnike u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali manje od 40 kg

- Dodatno razrijedite koncentrat od 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivira do fiksne koncentracije od 1,25 mg/ml primjenom 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida.
- Ukupni potrebni infuzijski volumen otopine remdesivira za infuziju od 1,25 mg/ml izračunava se prema režimu doziranja na temelju tjelesne težine za pedijatrijsku populaciju od 5 mg/kg za udarnu dozu te 2,5 mg/kg za svaku od doza održavanja.
- Za primjenu doze u pedijatrijskih bolesnika treba upotrijebiti male vrećice za infuziju s 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida (npr. od 25, 50 ili 100 ml) ili štrcaljku odgovarajuće veličine. Preporučena doza primjenjuje se putem i.v. infuzije u ukupnom volumenu koji ovisi o dozi kako bi se dobila ciljna koncentracija remdesivira od 1,25 mg/ml.
- Štrcaljka se može upotrebljavati za primjenu volumena < 50 ml.

Primjena infuzije

- Primjenjujte u uvjetima u kojima je moguće liječenje teških reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju.
- Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom 30 do 120 minuta uz brzinu navedenu u tablici 4 ili tablici 5.
- Nakon završetka infuzije isperite s najmanje 30 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida.
- Razrijeđena otopina ne smije se primjenjivati istovremeno s bilo kojim drugim lijekom putem iste infuzijske linije. Kompatibilnost lijeka Veklury s drugim i.v. otopinama i lijekovima, osim s otopinom natrijeva klorida, nije poznata.

Tablica 4: Brzina infuzije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg ili više

Volumen vrećice za infuziju	Trajanje infuzije	Brzina infuzije
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

Tablica 5: Brzina infuzije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg, ali ne više od 40 kg

Volumen vrećice za infuziju	Trajanje infuzije	Brzina infuzije ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Brzina infuzije može se prilagoditi na temelju ukupnog volumena za infundiranje.

Praćenje i prijavljivanje nuspojava

- Tijekom i nakon primjene infuzije bolesnika je potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava, u skladu s lokalnom medicinskom praksom.
- Od zdravstvenih radnika se traži da prijave nuspojave putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

Čuvanje lijeka Veklury na siguran način

- **Prije primjene** lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Nemojte upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočicama/kutijama iza oznake „EXP“.
- Veklury prašak je bijele ili bjelkaste do žute boje. Boja ne utječe na stabilnost lijeka.
- **Nakon rekonstitucije** lijek Veklury treba odmah razrijediti.
- **Nakon razrjeđivanja** lijek Veklury treba odmah primijeniti. Po potrebi se vrećice s razrijeđenom otopinom mogu čuvati najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (od 20 °C do 25 °C) ili najviše 48 sati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C). Između razrjeđivanja i primjene ne smije proći više od 48 sati.

Nemojte ponovno upotrebljavati ili čuvati neiskorišteni prašak, rekonstituiranu otopinu ili razrijeđenu otopinu lijeka Veklury.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u