

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Veklury 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2 GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' remdesivir. Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih 5 mg/mL ta' soluzzjoni ta' remdesivir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih 3 g ta' betadex sulfobutyl ether sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).
Trab abjad għal off-white għal isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Veklury huwa indikat għat-trattament tal-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) f':

- adulti u pazjenti pedjatriċi (b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat u li jiżnu mill-inqas 3 kg) b'pulmonite li tehtiegħ ossiġenu supplimentari (ossiġenu bi fluss baxx jew għoli jew ventilazzjoni oħra mhux invażiva fil-bidu tat-trattament)
- adulti u pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg) li ma jehtigux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa (ara sezzjoni 5.1)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati meta jkunu qed jirċievu remdesivir (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu remdesivir f'ambjent ta' outpatient għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika medika lokali. Uża taħt kondizzjonijiet fejn it-trattament ta' reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva, inkluża anafilassi, ikun possibbli.

Pożoloġija

Tabella 1: Doża rakkomandata fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi

	Mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini		
	Adulti	Pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg)	Pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimghat (li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg)
Jum 1 (doża għolja tal-bidu waħda)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Minn Jum 2 'il quddiem (darba kuljum)	100 mg	100 mg	2.5 mg/kg

Tabella 2: Tul tat-trattament

	Adulti	Pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg)	Pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimghat (li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg)
Pazjenti b' pulmonite u li jeħtieġu ossiġenu supplimentari	Kuljum għal mill-inqas 5 ijiem u mhux aktar minn 10 ijiem.	Kuljum għal mill-inqas 5 ijiem u mhux aktar minn 10 ijiem.	Kuljum għal total ta' mhux aktar minn 10 ijiem.
Pazjenti li ma jeħtiġux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa	Kuljum għal 3 ijiem , li jinbada malajr kemm jista' jkun wara d-dijanżosi ta' COVID-19 u fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi.	Kuljum għal 3 ijiem , li jinbada malajr kemm jista' jkun wara d-dijanżosi ta' COVID-19 u fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi.	Mhux applikabbli.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, inklużi dawk fuq dijaliżi. Madankollu, id-*data* dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi u marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, end-stage renal disease) hija limitata (ara sezzjoni 4.4) u bbażata fuq tul tat-trattament ta' 5 ijiem. L-għażla taż-żmien tal-ġhoti ta' remdesivir issir mingħajr konsiderazzjoni tad-dijaliżi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi A, B, Ċ) (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, *data* dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied hija limitata u hija bbażata biss fuq ġhoti ta' doża waħda ta' 100 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' remdesivir fit-tfal b'età ta' inqas minn 4 ġimghat u li jiżnu inqas minn 3 kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Popolazzjoni immunokompromessa

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' remdesivir fil-pazjenti immunokompromessi għadhom ma ġewx determinati s'issa. Hemm biss *data* limitata disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu ġol-vini.

Remdesivir għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u aktar dilwizzjoni.

M'għandux jingħata bħala injezzjoni ġol-muskoli (IM, intramuscular).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Tabella 3: Rata tal-infużjoni rakkomandata – għal remdesivir trab rikostitwit u dilwit għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 40 kg

Volum tal-Borża tal-Infużjoni	Hin tal-Infużjoni	Rata tal-Infużjoni
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

Tabella 4: Rata tal-infużjoni rakkomandata – għal remdesivir trab rikostitwit u dilwit għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat u li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg

Volum tal-Borża tal-Infużjoni	Hin tal-Infużjoni	Rata tal-Infużjoni ^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 Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi aġġustata abbażi tal-volum totali li għandu jiġi infuż.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva inklużi reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u anafilattiċi

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inklużi reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u anafilattiċi ġew osservati matul u wara l-ġhoti ta' remdesivir. Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu pressjoni baxxa, pressjoni għolja, takikardija, bradikardija, ipoksja, deni, qtugħ ta' nifs, tħarhir, anġioedima, raxx, dardir, rimettar, dijaforesi, u tregħid. Rati ta' infużjoni aktar bil-mod, b'hin massimu ta' infużjoni sa 120 minuta, jistgħu jitqiesu li potenzjalment jipprevjenu dawn is-sinjali u s-sintomi. Immonitorja l-pazjenti għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt u wara l-ġhoti ta' remdesivir kif klinikament xieraq. Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu remdesivir f'ambjent ta' outpatient għandhom jiġu mmonitorjati wara l-ġhoti skont il-prattika medika lokali. Jekk isehħu sinjali u sintomi ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti, waqqaf l-ġhoti ta' remdesivir immedjatament u ibda trattament xieraq.

Indeboliment tal-kliewi

Kif klinikament xieraq, il-pazjenti għandu jkollhom l-eGFR determinata qabel ma jibdw remdesivir u waqt li jkunu qed jirċivuh. Id-*data* dwar is-sigurtà minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi u ESRD irrappurtata matul l-Istudju GS-US-540-5912 kienet komparabbli mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' remdesivir. Madankollu, hemm *data* limitata dwar is-sigurtà f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Għalhekk, b'konsiderazzjoni tal-esponiment oghla b'mod sinifikanti tal-metabolit GS-441524, il-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi u ESRD għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi matul it-trattament b'remdesivir (ara sezzjoni 5.2).

Riskju ta' attività antivirali mnaqqsqa meta jingħata flimkien ma' chloroquine jew hydroxychloroquine

L-ġhoti ta' remdesivir flimkien ma' chloroquine phosphate jew hydroxychloroquine sulphate mhux rakkomandat abbażi ta' *data in vitro* li turi effett antagonistiku ta' chloroquine fuq l-attivazzjoni metabolika intracellulari u l-attività antivirali ta' remdesivir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1)

Pazjenti immunokompromessi:

Mhuwiex ċar jekk it-tul tat-trattament ta' tlett ijiem huwiex biżżejjed biex jitneħħa l-virus fil-pazjenti immunokompromessi, li fihom iseħħ tixrid virali fit-tul. Hemm riskju potenzjali li tiġi żviluppata reżistenza. Hemm biss *data* limitata disponibbli.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 212 mg sodium f'kull doża ta' 100 mg, ekwivalenti għal 10.6% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Minhabba l-antagoniżmu osservat *in vitro*, l-użu ta' remdesivir flimkien ma' chloroquine phosphate jew hydroxychloroquine sulphate mhuwiex rakkomandat.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq remdesivir

In vitro, remdesivir huwa substrat għall-esterases fil-plażma u fit-tessut, enzima li timmetabolizza l-mediċina CYP3A4 u huwa substrat għal Polypeptides li Jittrasportaw Anjoni Organiċi 1B1 (OATP1B1, Organic Anion Transporting Polypeptides 1B1) u għat-trasportaturi tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein). GS-704277 (metabolit ta' remdesivir) huwa substrat għal OATP1B1 u OATP1B3.

Twettag studju b'remdesivir dwar l-interazzjoni bejn mediċina u ohra. It-Tabella 5 tagħti fil-qosor l-effetti farmakokinetiċi tal-mediċini studjati fuq remdesivir u l-metaboliti GS-704277 u GS-441524.

Tabella 5: L-effett ta' mediċini ohra fuq remdesivir u l-metaboliti GS-704277 u GS-441524

Doża tal-Mediċina Mogħtija fl-Istess Waqt (mg)	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien
Cyclosporin 400 bħala doża waħda	remdesivir: C _{max} ↑49% AUC _{inf} ↑89% GS-704277: C _{max} ↑151% AUC _{inf} ↑197% GS-441524: C _{max} ↑17% AUC _{inf} ↔ Mhux mistennija interazzjonijiet meta remdesivir jingħata flimkien ma' inibituri ta' OATP1B1/1B3 u/jew P-gp.	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' OATP1B1 u OATP1B3.

Doża tal-Mediċina Mogħtija fl-Istess Waqt (mg)	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien
Carbamazepine 300 darbtejn kuljum	remdesivir: C_{max} ↓13% AUC_{inf} ↓8% GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17% Mhux mistennija interazzjonijiet meta remdesivir jingħata flimkien ma' indutturi qawwiya ta' CYP3A4 jew inibituri ta' CYP3A4.	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir meta jingħata flimkien ma' indutturi qawwiya ta' CYP3A4 u/jew P-gp.

NOTA: L-istudju dwar l-interazzjoni twettaq f'voluntiera f'saħħithom.

Effetti ta' remdesivir fuq prodotti mediċinali oħra

Remdesivir mhuwiex inibitur klinikament rilevanti ta' CYP3A4, OATP1B1, u OATP1B3. *In vitro*, remdesivir huwa inibitur ta' UGT1A1, MATE1, OAT3, u OCT1; madankollu mhija mistennija l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti bejn mediċina u oħra meta remdesivir jingħata flimkien ma' substrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi.

Remdesivir mhuwiex induttur klinikament rilevanti ta' CYP3A4. Remdesivir induċa CYP1A2 *in vitro*; madankollu mhija mistennija l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti bejn mediċina u oħra meta remdesivir jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP1A2.

Twettqu studji b'remdesivir dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra. It-Tabella 6 tagħti fil-qosor l-effett ta' remdesivir fuq il-farmakokinetika tal-mediċini studjati.

Tabella 6: L-effett ta' remdesivir fuq mediċini oħra

Doża tal-Mediċina Mogħtija fl-Istess Waqt (mg)	Doża ta' Remdesivir (mg)	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien
Midazolam 2.5 bhala doża wahda	200 bhala doża wahda	C_{max} ↑29% ^a AUC_{inf} ↑20% ^a Mhija mistennija l-ebda inibizzjoni meta remdesivir jingħata flimkien ma' substrat ta' CYP3A	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir meta jingħata flimkien ma' substrat ta' CYP3A
Midazolam 2.5 bhala doża wahda	200 bhala doża wahda segwita minn 100 darba kuljum (10 doži) ^b	C_{max} ↑45% ^c AUC_{inf} ↑30% ^c Mhija mistennija l-ebda induzzjoni meta remdesivir jingħata flimkien ma' substrat ta' CYP3A	
Pitavastatin 2 bhala doża wahda	200 bhala doża wahda	C_{max} ↑5% ^a AUC_{inf} ↑17% ^a Mhija mistennija l-ebda inibizzjoni meta remdesivir jingħata flimkien ma' substrat ta' OATP1B1/OATP1B3	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' remdesivir meta jingħata flimkien ma' substrat ta' OATP1B1/OATP1B3

NOTA: L-istudju dwar l-interazzjoni twettaq f'voluntiera f'saħħithom.

- L-ebda effett = 1.00 (0.80-1.25).
- Midazolam mogħti mal-aħħar doża ta' remdesivir.
- L-ebda effett = 1.00 (0.70-1.43).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* dwar l-użu ta' remdesivir f'nisa tqal (inqas minn 300 riżultat tat-tqala). Il-biċċa l-kbira tal-esponimenti sehhew fit-tieni, fit-tielet trimestru jew fi trimestru mhux magħruf u d-*data* disponibbli ma turi l-ebda riskju.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva b'esponimenti għall-metabolit magġuri ta' remdesivir li kienu madwar l-esponimenti terapewtiċi fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba esperjenza limitata ħafna, remdesivir m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tehtieg trattament bih. L-użu fit-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala jista' jiġi kkunsidrat.

F'nisa li jistgħu joħorgu tqal għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament.

Treddigh

Remdesivir u l-metabolit ewlieni tiegħu jitnehhew fil-halib tas-sider f'ammonti żgħar ħafna wara l-ghoti ġol-vini. Mhux mistenni effett kliniku fuq it-tarbija minhabba trasferiment baxx fil-halib tas-sider u bijodisponibilità orali żgħira.

Peress li l-esperjenza klinika hija limitata, għandha tittiehed deċiżjoni dwar it-treddigh waqt it-trattament wara valutazzjoni individwali b'attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' remdesivir fuq il-fertilità fil-bniedem. F'firien irġiel, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew fuq il-fertilità bit-trattament ta' remdesivir. Madankollu, f'firien nisa, ġie osservat indeboliment tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għall-bnedmin mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Remdesivir huwa mistenni li ma jkollu l-ebda effett jew li f'it li xejn ikollu effett fuq dawn il-ħiliet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa komuni f'voluntiera f'saħħithom hija żieda fit-transaminases (14%). L-aktar reazzjoni avversa komuni f'pazjenti bil-COVID-19 hija dardir (4%).

Sommarju tar-reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 7 huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 7: Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	sensittività eċċessiva

Frekwenza	Reazzjoni avversa
Mhux magħrufa	reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
Mhux magħrufa	bradikardija tas-sinus*
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni	dardir
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni hafna	żieda fit-transaminases
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>	
Komuni	raxx
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Komuni hafna	hin ta' prothrombin imtawwal
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	
Rari	reazzjoni relatata mal-infużjoni

*Irrappurtata wara t-tqegħid fis-suq, is-soltu normalizzata fi żmien 4 ijiem wara l-aħħar għoti ta' remdesivir mingħajr intervent addizzjonali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fit-transaminases

Fi studji fuq voluntiera f'saħħithom, żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT), fl-aspartate aminotransferase (AST) jew fit-tnejn f'individwi li rċew remdesivir kienu 1.25 sa 2.5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) (10%) jew 2.5 sa 5 darbiet il-ULN (4%). Fi studji kliniċi ta' pazjenti bil-COVID-19, l-inċidenza ta' żieda fit-transaminases kienet simili fil-pazjenti ttrattati b'remdesivir meta mqabbel mal-plaċebo jew ma' standard ta' kura.

Hin ta' prothrombin imtawwal

Fi studju kliniku (NIAID ACTT-1) ta' pazjenti bil-COVID-19, l-inċidenza ta' hin ta' prothrombin jew INR imtawla (il-biċċa l-kbira inqas minn darbtejn il-ULN) kienet oġġla f'individwi li rċew remdesivir meta mqabbel mal-plaċebo, bl-ebda differenza osservata fl-inċidenza ta' avvenimenti ta' fsada bejn iż-żewġ gruppi. Fl-Istudju GS-US-540-9012, l-inċidenza ta' hin ta' prothrombin jew INR miżjuda kienet oġġla f'pazjenti ttrattati b'remdesivir meta mqabbel mal-plaċebo.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Fl-Istudju GS-US-540-5912, 163 pazjent li daħlu l-isptar b'COVID-19 ikkonfermata u ħsara akuta fil-kliewi, marda kronika tal-kliewi jew ESRD fuq emodijalisi rċew remdesivir għal perjodu sa 5 ijiem (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Id-data dwar is-sigurtà minn dawn il-pazjenti kienet komparabbli mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' remdesivir. F'dan l-istess studju, l-inċidenza ta' hin ta' prothrombin jew INR miżjuda kienet oġġla f'pazjenti ttrattati b'remdesivir meta mqabbel mal-plaċebo, bl-ebda differenza osservata fl-inċidenza ta' avvenimenti ta' fsada bejn iż-żewġ gruppi (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-valutazzjoni tas-sigurtà ta' remdesivir fit-tfal b'età ta' 4 ġimġat jew aktar u li jiżnu mill-inqas 3 kg li għandhom il-COVID-19 hija bbażata fuq data minn prova klinika open-label ta' Fażi 2/3 (l-Istudju GS-US-540-5823) li fiha ġew irregistrati 53 pazjent li ġew ittrattati b'remdesivir (ara Sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fil-provi kliniċi ta' remdesivir fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

It-trattament ta' doża eċċessiva b'remdesivir għandu jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'remdesivir. Fi prova farmakoloġika klinika waħda, remdesivir 600 mg bħala doża waħda fuq medda ta' 30 minuta, ekwivalenti għal 3 darbiet id-doża għolja tal-bidu terapewtika ta' 200 mg, ingħata lil 60 individwu f'saħħithom. Ġew irrappurtati dardir u/jew rimettar (Gradi 1-2) għal 33 (55%) individwu. Individwu wiehed (2%) kellu żieda fl-AST u fl-ALT (Grad 4) mingħajr żieda fil-bilirubina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antivirali għal użu sistemiku, sustanzi antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AB16

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Remdesivir huwa promediċina ta' adenosine nucleotide li tiġi mmetabolizzata f'ċelluli ospitanti biex tiffirma l-metabolit farmakoloġikament attiv nucleoside triphosphate. Remdesivir triphosphate jaġixxi bħala analogu ta' adenosine triphosphate (ATP) u jikkompeti mas-sustrat ta' ATP naturali għall-inkorporazzjoni fil-katini tal-RNA li għadhom qed jiżviluppaw, permezz tal-polymerase tal-RNA dipendenti mil-RNA ta' SARS-CoV-2, u dan jirriżulta f'ittardjar tat-tmiem tal-katina matul ir-replikazzjoni tal-RNA virali. Bħala mekkaniżmu addizzjonali, remdesivir triphosphate jista' jinibixxi wkoll is-sintesi tal-RNA virali wara l-inkorporazzjoni tiegħu fil-mudell tal-RNA virali bħala riżultat ta' read-through mill-polymerase virali li jista' jsehh fil-preżenza ta' konċentrazzjonijiet oġhla ta' nucleotides. Meta n-nucleotide ta' remdesivir ikun preżenti fil-mudell tal-RNA virali, l-effiċjenza tal-inkorporazzjoni tan-nucleotide naturali komplementari tkun kompromessa, u dan jinibixxi s-sintesi tal-RNA virali.

Attività antivirali

Remdesivir wera attività *in vitro* kontra iżolat kliniku ta' SARS-CoV-2 f'ċelluli epiteljali tal-passaġġ tan-nifs tal-bnedmin primarji b'50% konċentrazzjoni effettiva (EC₅₀, 50% effective concentration) ta' 9.9 nM wara 48 siegħa ta' trattament. Remdesivir inibixxa r-replikazzjoni ta' SARS-CoV-2 fir-razez kontinwi ta' ċelluli tal-epitelju tal-pulmun tal-bniedem Calu-3 u A549-hACE2 b'valuri ta' EC₅₀ ta' 280 nM wara 72 siegħa ta' trattament u 115 nM wara 48 siegħa ta' trattament, rispettivament. Il-valuri ta' EC₅₀ ta' remdesivir kontra SARS-CoV-2 f'ċelluli Vero kienu ta' 137 nM wara 24 siegħa u 750 nM wara 48 siegħa wara t-trattament.

L-attività antivirali ta' remdesivir ġiet antagonizzata minn chloroquine phosphate b'mod dipendenti mid-doża meta ż-żewġ mediċini kienu inkubati flimkien f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti f'ċelluli HEp-2 infettati bil-virus syncytial respiratorju (RSV, respiratory syncytial virus). Valuri ta' EC₅₀ ta' remdesivir oġhla ġew osservati b'konċentrazzjonijiet li jiżdiedu ta' chloroquine phosphate. Iż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' chloroquine phosphate naqqset il-formazzjoni ta' remdesivir triphosphate f'A549-hACE2, HEp-2 u ċelluli normali tal-epitelju tal-bronki tal-bniedem.

Abbażi ta' ttestjar *in vitro*, remdesivir żamm attività antivirali simili (valuri tad-drabi ta' bidla fl-EC₅₀ taħt il-valur ta' meta waqfet tingabar id-data dwar il-bidla fis-suxxettibilità *in vitro* ta' 2.8 darbiet) kontra iżolati kliniċi ta' varjanti ta' SARS-CoV-2 meta mqabbla ma' iżolat ta' linja tan-nisel preċedenti ta' SARS-CoV-2 (linja tan-nisel A), inkluzi l-varjanti Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) u Omicron (inkluzi B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 u XBF). Għal dawn il-varjanti, il-valuri tad-drabi ta' bidla fl-EC₅₀ varjaw bejn 0.2 sa 2.3 meta mqabbla

ma' iżolat ta' linja tan-nisel preċedenti ta' SARS-CoV-2 (linja tan-nisel A). Bl-użu tas-sistema replikon SARS-CoV-2, remdesivir żamm attività antivirali simili (valuri tad-drabi ta' bidla fl-EC₅₀ taħt il-valur ta' meta waqfet tingabar id-*data* dwar il-bidla fis-suxxettibilità *in vitro* ta' 2.5 darbiet) kontra s-subvarjanti Omicron BA.2.86 u XBB.1.9.2 meta mqabbel mar-replikon ta' referenza tat-tip selvaġġ (linja tan-nisel B).

Reżistenza

F'Koltura ta' Ċelluli

Iżolati ta' SARS-CoV-2 b'suxxettibilità mnaqqsa għal remdesivir kienu magħżula f'koltura ta' ċelluli. F'għażla waħda b'GS-441524, in-nucleoside originali ta' remdesivir, żviluppaw gruppi ta' virus li jesprimu kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi f'V166A, N198S, S759A, V792I, C799F, u C799R fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali, li jagħtu drabi ta' bidla b'EC₅₀ ta' 2.7 sa 10.4. Meta ġew introdotti individwalment f'virus rikombinanti tat-tip selvaġġ permezz ta' mutagenesi mmirata lejn is-sit, ġie osservat tnaqqis ta' 1.7 sa 3.5 darbiet fis-suxxettibilità għal remdesivir. Fit-tieni għażla b'remdesivir bl-użu ta' iżolat ta' SARS-CoV-2 li fih is-sostituzzjoni P323L fil-polymerase virali, żviluppat sostituzzjoni ta' aċidu amminiku wieħed f'V166L. Viruses rikombinanti b'sostituzzjonijiet f'P323L waħedhom jew f'P323L+V166L flimkien urew bidliet ta' 1.3 u 1.5 darbiet fis-suxxettibilità għal remdesivir, rispettivament.

Il-profil tar-reżistenza ta' koltura ta' ċelluli ta' remdesivir bl-użu tal-virus tal-epatite CoV tal-ġrieden identifika żewġ sostituzzjonijiet (F476L u V553L) fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali f'residwi kkonserwati fil-CoVs kollha li taw tnaqqis ta' 5.6 darbiet fis-suxxettibilità għal remdesivir. L-introduzzjoni tas-sostituzzjonijiet korrispondenti (F480L u V557L) f'SARS-CoV wasslet għal tnaqqis ta' 6 darbiet fis-suxxettibilità għal remdesivir f'koltura ta' ċelluli u patoġenesi attenwata ta' SARS-CoV f'mudell tal-ġrieden. Meta ġew introdotti individwalment f'virus rikombinanti ta' SARS-CoV-2, kull sostituzzjoni korrispondenti f'F480L u V557L wasslet għal tnaqqis ta' darbtejn fis-suxxettibilità għal remdesivir.

Fi Provi Kliniċi

Fl-Istudju ACTT-1 tal-NIAID (CO-US-540-5776), fost 61 pazjent b'*data* disponibbli dwar is-sekwenzar fil-linja bażi u wara l-linja bażi, ir-rata ta' sostituzzjonijiet emergenti fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali kienet simili f'pazjenti ttrattati b'remdesivir meta mqabbla mal-plaċebo. F'2 pazjenti ttrattati b'remdesivir, ġew osservati sostituzzjonijiet fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA identifikati preċedentement fl-esperimenti tal-għażla tar-reżistenza (V792I jew C799F) u assoċjati ma' bidla ta' f'tit drabi fis-suxxettibilità għal remdesivir (≤ 3.4 darbiet). L-ebda sostituzzjoni oħra fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA osservata fil-pazjenti ttrattati b'remdesivir ma kienet assoċjata ma' reżistenza għal remdesivir.

Fl-Istudju GS-US-540-5773, fost 19-il pazjent ittrattati b'remdesivir li kellhom *data* disponibbli dwar is-sekwenzar fil-linja bażi u wara l-linja bażi, ġew osservati sostituzzjonijiet fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali (nsp12) f'4 pazjenti. Is-sostituzzjonijiet T76I, A526V, A554V u C697F ma kinux assoċjati ma' reżistenza għal remdesivir (bidla ta' ≤ 1.45 drabi fis-suxxettibilità). L-effett tas-sostituzzjoni E665K fuq is-suxxettibilità għal remdesivir ma setax jiġi determinat minhabba nuqqas ta' replikazzjoni.

Fl-Istudju GS-US-540-9012, fost 244 pazjent b'*data* disponibbli dwar is-sekwenzar fil-linja bażi u wara l-linja bażi, ir-rata ta' sostituzzjonijiet emergenti fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali kienet simili f'pazjenti ttrattati b'remdesivir meta mqabbla mal-plaċebo. F'pazjent wieħed ittrattat b'remdesivir, ħarġet sostituzzjoni waħda fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA (A376V) u kienet assoċjata ma' tnaqqis fis-suxxettibilità għal remdesivir *in vitro* (12.6 darbiet). L-ebda sostituzzjoni oħra fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA jew fi proteini oħra tal-kompleks tar-replikazzjoni-traskrizzjoni osservata fil-pazjenti ttrattati b'remdesivir ma kienet assoċjata ma' reżistenza għal remdesivir.

Fl-Istudju GS-US-540-5912, fost 60 pazjent b'*data* disponibbli dwar is-sekwenzar fil-linja bażi u wara l-linja bażi, ħarġu sostituzzjonijiet fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali fi 8 pazjenti

ttrattati b'remdesivir. F'4 pazjenti ttrattati b'remdesivir, hargu sostituzzjonijiet fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA (M794I, C799F, jew E136V) u kienu assoċjati ma' tnaqqis fis-suxxettibilità għal remdesivir *in vitro* (≤ 3.5 darbiet). L-ebda sostituzzjoni oħra fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA osservata fil-pazjenti ttrattati b'remdesivir ma kienet assoċjata ma' reżistenza għal remdesivir.

Fl-Istudju GS-US-540-5823, fost il-pazjenti b'*data* disponibbli dwar is-sekwenzar fil-linja bażi u wara l-linja bażi, ġew osservati sostituzzjonijiet fil-polymerase tal-RNA dipendenti mill-RNA virali (A656P u G670V) f'wieħed minn 23 pazjent ittrattati b'remdesivir. Is-sostituzzjonijiet osservati ma kinux assoċjati ma' reżistenza għal remdesivir.

Effikaċja klinika u sigurtà

Provi kliniċi f'pazjenti bil-COVID-19

Studju ACTT-1 tal-NIAID (CO-US-540-5776)

Prova klinika randomizzata, double-blind u bi placebo bħala kontroll evalwat remdesivir 200 mg darba kuljum għal ġurnata waħda segwit minn remdesivir 100 mg darba kuljum sa 9 ijiem (għal total sa massimu ta' 10 ijiem ta' terapija mogħtija ġol-vini) f'pazjenti adulti fl-isptar bil-COVID-19 b'evidenza ta' involviment tal-apparat respiratorju t'isfel. Il-prova rreġistrat 1,062 pazjent fl-isptar: 159 (15%) pazjent b'marda ħafifa/moderata (15% fiż-żewġ gruppi ta' trattament) u 903 (85%) pazjenti b'marda severa (85% fiż-żewġ gruppi ta' trattament). Marda ħafifa/moderata kienet iddefinita bħala SpO₂ ta' $> 94\%$ u rata ta' respirazzjoni ta' < 24 nifs/minuta mingħajr ossiġenu supplimentari; marda severa kienet iddefinita bħala SpO₂ ta' $\leq 94\%$ fuq l-arja tal-kamra, rata ta' respirazzjoni ta' ≥ 24 nifs/min, u htieġa ta' ossiġenu, jew htieġa ta' ventilazzjoni mekkanika. Total ta' 285 pazjent (26.8%) (n=131 irċewew remdesivir) kienu fuq ventilazzjoni mekkanika/Ossiġenazzjoni Ekstrakorporali b'Membrana (ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation). Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1, stratifikati skont is-severità tal-marda fil-hin tar-reġistrazzjoni, biex jirċievu remdesivir (n=541) jew placebo (n=521), flimkien ma' standard ta' kura.

L-età medja fil-linja bażi kienet ta' 59 sena u 36% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar. Erbgħa u sittin fil-mija kienu rġiel, 53% kienu Bojod, 21% kienu Suwed, 13% kienu Asjatiċi. L-aktar komorbiditajiet komuni kienu pressjoni għolja (51%), obeżità (45%) u dijabete mellitus tat-tip 2 (31%); id-distribuzzjoni tal-komorbiditajiet kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament.

Madwar 38.4% (208/541) tal-pazjenti rċievew kors ta' trattament b'remdesivir ta' 10 ijiem.

Il-punt finali kliniku primarju kien iż-żmien sal-irkupru fi żmien 29 jum wara r-randomizzazzjoni, iddefinit bħala hrug mill-isptar (bi jew mingħajr limitazzjonijiet ta' attività u bi jew mingħajr il-bżonn ta' ossiġenu d-dar) jew żamma fl-isptar iżda mingħajr il-bżonn ta' ossiġenu supplimentari u mingħajr aktar bżonn ta' kura medika kontinwa. Iż-żmien medjan sal-irkupru kien ta' 10 ijiem fil-grupp ta' remdesivir meta mqabbel ma' 15-il jum fil-grupp tal-placebo (proporzjon tar-rata ta' rkupru ta' 1.29; [CI ta' 95% 1.12 sa 1.49], $p < 0.001$).

Ma kienet osservata l-ebda differenza fiż-żmien sal-irkupru fil-grupp ta' pazjenti b'marda ħafifa sa moderata fil-hin tar-reġistrazzjoni (n=159). Iż-żmien medjan sal-irkupru kien ta' 5 ijiem fil-grupp ta' remdesivir u ta' 7 ijiem f'dak tal-placebo (proporzjon tar-rata ta' rkupru 1.10; [CI ta' 95% 0.8 sa 1.53]); il-probabbiltajiet ta' titjib fl-iskala ordinali fil-grupp ta' remdesivir f'Jum 15 meta mqabbel mal-grupp tal-placebo kienu kif ġej: proporzjon ta' probabbiltà, 1.2; [CI ta' 95% 0.7 sa 2.2, $p = 0.562$].

Fost pazjenti b'marda severa fil-hin tar-reġistrazzjoni (n=903), iż-żmien medjan sal-irkupru kien ta' 12-il jum fil-grupp ta' remdesivir meta mqabbel ma' 19-il jum fil-grupp tal-placebo (proporzjon tar-rata ta' rkupru, 1.34; [CI ta' 95% 1.14 sa 1.58]; $p < 0.001$); il-probabbiltajiet ta' titjib fl-iskala ordinali fil-grupp ta' remdesivir f'Jum 15 meta mqabbel mal-grupp tal-placebo kienu kif ġej: proporzjon ta' probabbiltà, 1.6; [CI ta' 95% 1.3 sa 2.0].

B'mod globali, il-probabbiltajiet ta' titjib fl-iskala ordinali kienu oghla fil-grupp ta' remdesivir f'Jum 15 meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (proporzjon ta' probabbiltà, 1.6; [CI ta' 95% 1.3 sa 1.9], $p < 0.001$).

Il-mortalità ta' 29 jum fil-popolazzjoni globali kienet ta' 11.6% għall-grupp ta' remdesivir vs 15.4% għall-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu, 0.73; [CI ta' 95% 0.52 sa 1.03]; $p=0.07$). Analizi *post hoc* tal-mortalità ta' 29 jum skont l-iskala ordinali hija rrappurtata fit-Tabella 8.

Tabella 8: Riżultati tal-mortalità ta' 29 Jum skont l-iskala ordinali^a fil-linja bażi—Prova NIAID ACTT-1

	Punteġġ Ordinali fil-Linja Bażi			
	5		6	
	Htieġa ta' ossiġenu bi fluss baxx		Htieġa ta' ossiġenu bi fluss għoli jew ventilazzjoni mekkanika mhux invażiva	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
Mortalità ta' 29 jum	4.1	12.8	21.8	20.6
Proporzjon ta' periklu^b (CI ta' 95%)	0.30 (0.14, 0.64)		1.02 (0.54, 1.91)	

a Mhux analiżi speċifikata minn qabel.

b Il-proporzjonijiet ta' periklu għas-sottogruppi ta' punteġġ ordinali fil-linja bażi huma minn mudelli ta' perikli proporzjonali Cox mhux stratifikati.

Studju GS-US-540-5773 f'Pazjenti b'COVID-19 Severa

Prova klinika randomizzata, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed (Studju 5773) ta' pazjenti b'età ta' mill-inqas 12-il sena b'infezzjoni kkonfermata ta' SARS-CoV-2, saturazzjoni ta' ossiġenu ta' $\leq 94\%$ fuq l-arja tal-kamra, u evidenza radjoloġika ta' pulmonite qabblet 200 pazjent li rċevew remdesivir għal 5 ijiem ma' 197 pazjent li rċevew remdesivir għal 10 ijiem. Il-pazjenti kollha rċevew 200 mg ta' remdesivir f'Jum 1 u 100 mg darba kuljum fil-jiem sussegwenti, flimkien ma' standard ta' kura. Il-punt finali primarju kien l-istat kliniku f'Jum 14 evalwat fuq skala ordinali ta' 7 punti li kienet tvarja minn hrug mill-isptar għal livelli dejjem jiżdiedu ta' ossiġenu u appoġġ ventilatorju għal mewt.

Il-probabbiltà ta' titjib f'Jum 14 għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal kors ta' 10 ijiem ta' remdesivir meta mqabbla ma' dawk li ntgħażlu b'mod każwali għal kors ta' 5 ijiem kienet ta' 0.67 (proporzjon ta' probabbiltà); [CI ta' 95% 0.46 sa 0.98]. F'dan l-istudju ġew osservati żbilanċi statistikament sinifikanti fl-istat kliniku tal-linja bażi. Wara aġġustament għal differenzi bejn il-gruppi fil-linja bażi, il-probabbiltà ta' titjib f'Jum 14 kienet ta' 0.75 (proporzjon ta' probabbiltà); [CI ta' 95% 0.51 sa 1.12]. Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fir-rati ta' rkupru jew fir-rati ta' mortalità fil-gruppi ta' 5 ijiem u 10 ijiem ladarba twettaq aġġustament għal differenzi bejn il-gruppi fil-linja bażi. Il-mortalità minn kull kawża fi 28 jum kienet ta' 12% vs 14% fil-gruppi ta' trattament ta' 5 u 10 ijiem, rispettivament.

Studju GS-US-540-9012 f'pazjenti b'COVID-19 ikkonfermata b'riskju miżjud ta' progressjoni tal-marda

Prova klinika, randomizzata, double-blind, bi placebo bħala kontroll u b'aktar minn ċentru wiehed evalwat it-trattament b'remdesivir f'ambjent ta' outpatient f'562 pazjent inkluzi 8 adolexxenti (b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 40 kg) b'COVID-19 ikkonfermata u mill-inqas fattur ta' riskju wiehed għal progressjoni tal-marda sa dħul l-isptar. Il-fatturi ta' riskju għal progressjoni tal-marda kienu: età ta' ≥ 60 sena, mard kroniku tal-pulmun, pressjoni għolja, mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, dijabete mellitus, obeżità, stat immunokompromess, mard kroniku hafif jew moderat tal-kliewi, mard kroniku tal-fwied, kanċer fil-preżent, jew marda taċ-ċelluli forma ta' mingel. Il-pazjenti mlaqqma kienu esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti ttrattati b'remdesivir rċevew 200 mg f'Jum 1 u 100 mg darba kuljum fil-jiem sussegwenti għal total ta' 3 ijiem ta' terapija mogħtija ġol-vini. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1, stratifikati skont ir-residenza f'faċilità ta' kura speċjalizzata (iva/le), l-età (< 60 vs ≥ 60 sena), u r-

reġjun (fl-Istati Uniti vs mhux fl-Istati Uniti) biex jirċievu remdesivir (n=279) jew placebo (n=283), flimkien ma' standard ta' kura.

Fil-linja bażi, l-età medja kienet ta' 50 sena (bi 30% tal-pazjenti b'età ta' 60 sena jew aktar); 52% kienu rġiel, 80% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, 2% kienu Asjatiċi, 44% kienu Ispaniċi jew mill-Amerka Latina; l-indiċi tal-massa tal-ġisem medjan kien ta' 30.7 kg/m². L-aktar komorbiditajiet komuni kienu dijabete mellitus (62%), obeżità (56%), u pressjoni għolja (48%). It-tul medjan (Q1, Q3) tas-sintomi qabel it-trattament kien ta' 5 (3.6) ijiem; l-ammont virali medjan kien ta' 6.3 log₁₀ kopji/mL fil-linja bażi. Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati fil-gruppi kollha ta' trattament b'remdesivir u bi placebo. Analizi esploratorja *post hoc* ta' kampjuni mhux obbligatori ta' bijomarkaturi wriet li 14.8% tal-pazjenti kellhom stat seroloġiku pożittiv fil-linja bażi u 37.7% kellhom stat seroloġiku negattiv (47.5% ma tawx il-kunsens għall-ġbir mhux obbligatorju ta' bijomarkaturi).

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti bi dħul l-isptar relatat mal-COVID-19 (iddefinit bħala mill-inqas 24 siegħa ta' kura akuta) jew mortalità minn kull kawża fi 28 jum. L-avvenimenti (dħul l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mortalità minn kull kawża fi 28 jum) sehhew f'2 (0.7%) pazjenti ttrattati b'remdesivir meta mqabbla ma' 15-il (5.3%) pazjent magħżula b'mod każwali fl-istess waqt għall-placebo, u dan juri tnaqqis ta' 87% fid-dħul l-isptar relatat mal-COVID-19 jew fil-mortalità minn kull kawża meta mqabbel mal-placebo (proporzjon ta' riskju, 0.134 [CI ta' 95%, 0.031 sa 0.586]; p=0.0076). It-tnaqqis assolut fir-riskju kien ta' 4.6% (CI ta' 95%, 1.8% sa 7.5%). Ma ġie osservat l-ebda mewt f'Jum 28. Sitta mis-17-il avveniment ta' dħul l-isptar sehhew f'parteċipanti b'serostat magħruf fil-linja bażi (stat seroloġiku pożittiv: n=0 fil-grupp ta' remdesivir u n=2 fil-grupp tal-placebo; stat seroloġiku negattiv: n=2 fil-grupp ta' remdesivir u n=2 fil-grupp tal-placebo). Hdax mis-17-il avveniment ta' dħul l-isptar sehhew f'parteċipanti b'serostat fil-linja bażi mhux magħruf fil-grupp tal-placebo u ma sehh l-ebda avveniment fil-grupp ta' remdesivir. Ma jista' jiġi konkluż xejn dwar l-effikaċja fis-sottogruppi stratifikati skont is-serostat minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti b'serostat magħruf u r-rati globalment baxxi ta' avvenimenti.

Studju GS-US-540-5912 f'pazjenti bil-COVID-19 u indeboliment tal-kliewi

Studju kliniku randomizzat, double-blind u bi placebo bħala kontroll (Studju GS-US-540-5912) evalwa remdesivir 200 mg darba kuljum għal jum wieħed segwit minn remdesivir 100 mg darba kuljum għal 4 ijiem (għal total sa 5 ijiem ta' terapija mogħtija ġol-vini) f'243 pazjent adult li dahlu l-isptar b'COVID-19 ikkonfermata u indeboliment tal-kliewi. Il-prova kienet tinkludi 90 pazjent (37%) b'AKI (iddefinita bħala zieda ta' 50% fil-kreatinina fis-serum f'perjodu ta' 48 siegħa li nżammet għal ≥6 sigħat minkejja kura ta' appoġġ), 64 pazjent (26%) b'CKD (eGFR <30 mL/minuta), u 89 pazjent (37%) b'ESRD (eGFR <15 mL/minuta) li kienu jeħtieġu emodijalisi. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1, stratifikati skont l-ESRD, il-ħtieġa ta' ossiġenu bi fluss għoli, u r-reġjun (fl-Istati Uniti vs mhux fl-Istati Uniti) biex jirċievu remdesivir (n=163) jew placebo (n=80), flimkien ma' standard ta' kura.

Fil-linja bażi, l-età medja kienet ta' 69 sena (bi 62% tal-pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar); 57% tal-pazjenti kienu rġiel, 67% kienu Bojod, 26% kienu Suwed, u 3% kienu Asjatiċi. L-aktar fatturi ta' riskju komuni fil-linja bażi kienu pressjoni għolja (89%), dijabete mellitus (79%), u mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari (51%); id-distribuzzjoni tal-fatturi ta' riskju kienet simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Total ta' 45 pazjent (19%) kienu fuq ossiġenu bi fluss għoli, 144 (59%) kienu fuq ossiġenu bi fluss baxx, u 54 (22%) kienu fuq l-arja tal-kamra fil-linja bażi; l-ebda pazjent ma kien fuq ventilazzjoni mekkanika invażiva (IMV, invasive mechanical ventilation). Total ta' 182 pazjent (75%) ma kinux fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliewi, u 31 pazjent (13%) kienu rċeview vaċċin għall-COVID-19. L-istudju ngħalaq qabel iż-żmien minhabba problemi ta' fattibilità u ma kellux is-setgħa li jevalwa l-punti finali primarji (mewt minn kull kawża jew IMV sa Jum 29) u sekondarji tal-effikaċja minhabba reġistrazzjoni aktar baxxa milli mistenni.

QT

Fi prova bir-reqqa tal-QT/QTc li fiha 60 individwu f'saħħithom ingħataw doża ta' 600 mg ta' remdesivir bħala trattament wieħed, ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-intervall tal-QTc.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Istudju GS-US-540-5823 huwa studju open-label bi grupp wiehed fejn il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' remdesivir f'pazjenti pedjatriki ta' mill-inqas 28 jum u li jiżnu mill-inqas 3 kg bil-COVID-19 (n=53) ġew evalwati. Il-punti aħharin tal-effikaċja kienu sekondarji u analizzati b'mod deskrittiv u għalhekk għandhom jiġu interpretati b'kawtela. L-istudju għadu għaddej.

Pazjenti li jiżnu ≥ 40 kg irċewew 200 mg ta' remdesivir f'Jum 1 segwit minn remdesivir 100 mg darba kuljum fil-jiem sussegwenti (jiġifieri, id-doża għal adult); pazjenti li jiżnu ≥ 3 kg sa < 40 kg irċewew remdesivir 5 mg/kg f'Jum 1 segwit minn remdesivir 2.5 mg/kg darba kuljum fil-jiem sussegwenti. L-esponiment medjan (medda) għal remdesivir kien ta' 5 (1, 10) ijiem.

Fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 7 snin (medda: 0.1 sa 17-il sena); 57% kienu nisa; il-piż medjan kien ta' 24.6 kg (medda: 4 kg sa 192 kg). Total ta' 19-il pazjent (37%) kienu obeżi (BMI għall-età ≥ 95 perċentil); 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%), u 4 (80%) pazjenti fil-Koorti 1, 2, 3, 4 u 8 rispettivament. Total ta' 12-il pazjent (23%) kienu fuq ventilazzjoni mekkanika invażiva (punteġġ ta' 2 fi skala ordinali ta' 7 punti), 18 (34%) kienu fuq ventilazzjoni mhux invażiva jew ossiġenu bi fluss għoli (punteġġ ta' 3); 10 (19%) kienu fuq ossiġenu bi fluss baxx (punteġġ ta' 4); u 13 (25%) kienu fuq l-arja tal-kamra (punteġġ ta' 5), fil-linja bażi. It-tul medjan globali (Q1, Q3) tas-sintomi u ta' żamma fl-isptar qabel l-ewwel doża ta' remdesivir kien ta' 5 (3, 7) ijiem u jum 1 (1, 3), rispettivament.

Fil-popolazzjoni globali tal-istudju, il-bidla medjana (Q1, Q3) mil-linja bażi fl-istat kliniku (evalwat fuq skala ordinali ta' 7 punti li kienet tvarja minn mewt [punteġġ ta' 1] għal hrug mill-isptar [punteġġ ta' 7]) kienet ta' +2.0 (1.0, 4.0) punti f'Jum 10. Fost dawk b'punteġġ ordinali ta' ≤ 5 punti fil-linja bażi, il-proporzjon li kellu titjib ta' ≥ 2 punti fl-istat kliniku f'Jum 10 kien ta' 75.0% (39/52); iż-żmien medjan (Q1, Q3) sal-irkupru kien ta' 7 (5, 16) ijiem. B'mod globali, 60% tal-pazjenti ħarġu mill-isptar sal-Jum 10. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti 92% (49/53) irċewew tal-inqas mediċina waħda fl-istess hin minbarra remdesivir għat-trattament tal-COVID-19 li jinkludu aġenti li jimmodulaw l-immunità u antiinfjammatorji. Tliet pazjenti mietu matul l-istudju.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'remdesivir f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' remdesivir ġew investigati f'voluntiera f'saħħithom u pazjenti bil-COVID-19.

Assorbiment

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' remdesivir u l-metabolit predominanti li jiċċirkola GS-441524 ġew evalwati f'individwi adulti f'saħħithom. Wara għoti ġol-vini ta' kors ta' dożaġġ għall-adulti ta' remdesivir, l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma kienet osservata fi tmiem l-infużjoni, irriskettivament mil-livell tad-doża, u naqset malajr wara dan b'half-life ta' madwar siegħa. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' GS-441524 kienu osservati wara 1.5 sa 2.0 sigħat mill-bidu ta' infużjoni ta' 30 minuta.

Distribuzzjoni

Remdesivir huwa madwar 93% marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (*data ex vivo*) bi frazzjoni hielsa li tvarja minn 6.4% sa 7.4%. L-irbit huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċina fuq il-medda ta' 1 sa 10 μM , mingħajr evidenza ta' saturazzjoni tal-irbit ta' remdesivir. Wara doża waħda ta' 150 mg ta' [^{14}C]-remdesivir f'individwi f'saħħithom, il-proporzjon tad-demmi għall-plażma ta' [^{14}C]-radjuattività kien ta' madwar 0.68 wara 15-il minuta mill-bidu tal-infużjoni, żdied mal-hin sakemm

laħaq proporzjon ta' 1.0 wara 5 sigħat, u dan jindika distribuzzjoni differenzjali ta' remdesivir u l-metaboliti tiegħu mal-plażma jew il-komponenti ċellulari tad-demm.

Bijotrasformazzjoni

Remdesivir jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv għal nucleoside analog triphosphate farmakoloġikament attiv GS-443902 (magħmul ġewwa ċ-ċelluli). Il-mogħdija ta' attivazzjoni metabolika tinvolvi idrolisi permezz ta' esterasi, li twassal għall-formazzjoni tal-metabolit intermedjarju, GS-704277. Fil-fwied, carboxylesterase 1 u cathepsin A huma l-esterases responsabbli għal 80% u 10% tal-metabolizmu ta' remdesivir, rispettivament. Il-qsim ta' phosphoramidate segwit minn fosforilazzjoni jifforma t-triphosphate attiv, GS-443902. Id-defosforilazzjoni tal-metaboliti fosforilati kollha tista' twassal għall-formazzjoni tal-metabolit nucleoside GS-441524 li waħdu ma jistax jiġi fosforilizzat mill-ġdid b'mod effiċjenti. It-tneħħija ta' cyanide minn remdesivir u/jew mill-metaboliti tiegħu, segwita minn konverżjoni sussegwenti medjata minn rhodanese tiġġenera anjonu ta' thiocyanate. Il-livelli ta' thiocyanate osservati wara l-ghoti ta' 100 mg u 200 mg remdesivir kienu osservati li kienu ferm inqas mil-livelli endoġeni fil-plażma tal-bniedem.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 150 mg IV ta' [¹⁴C]-remdesivir, l-irkupru totali medju tad-doża kien ta' 92%, li jikkonsisti f'madwar 74% u 18% irkuprati fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Il-maġġoranza tad-doża ta' remdesivir irkuprata fl-awrina kienet GS-441524 (49%), filwaqt li 10% kienet irkuprata bħala remdesivir. Din id-data tindika li t-tneħħija mill-kliewi hija l-mogħdija ta' eliminazzjoni ewlenija għal GS-441524. Il-half-lives terminali medjana ta' remdesivir u GS-441524 kienu ta' madwar siegħa u 27 siegħa, rispettivament.

Farmakokinetika ta' remdesivir u l-metaboliti f'adulti bil-COVID-19

L-esponimenti farmakokinetiċi għal remdesivir u l-metaboliti tiegħu fl-adulti bil-COVID-19 huma pprovduti fit-Tabella 9.

Tabella 9: Parametri tal-PK^a b'doża multipla ta' remdesivir u l-metaboliti (GS-441524 u GS-704277) wara għoti IV ta' remdesivir 100 mg lil adulti bil-COVID-19

Parametri Medja ^b (CI ta' 95%)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC _{tau} (ng•siegħa/mL)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/mL)	ND	61.5 (56.5, 66.8)	ND

CI=Confidence Interval (Intervall ta' Kunfidenza); ND=Not detectable (ma ġiex osservat) (24 siegħa wara d-doża)

a. Stimuli tal-PK tal-popolazzjoni għal infużjoni IV ta' remdesivir fuq medda ta' 30 minuta għal 3 ijiem (Studju GS-US-540-9012, n=147).

b. Stimuli ġeometriċi medji

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Sess tal-persuna, razza u età

Abbażi tas-sess tal-persuna, ir-razza u l-età, id-differenzi farmakokinetiċi fuq l-esponimenti ta' remdesivir ġew evalwati bl-użu tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Is-sess tal-persuna u r-razza ma affettwawx il-farmakokinetika ta' remdesivir u l-metaboliti tiegħu (GS-704277 u GS-441524). L-esponimenti farmakokinetiċi tal-metabolit GS-441524 żdiedu bi f'tit f'pazjenti b'età ta' ≥ 60 sena li dahlu l-isptar bil-COVID-19, madankollu mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'dawn il-pazjenti.

Tqala

Fl-istudju CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), l-esponimenti medji (AUC_{tau} , C_{max} , u C_{tau}) ta' remdesivir u l-metaboliti tiegħu (GS-441524 u GS-704277) kienu komparabbli bejn nisa tqal u nisa mhux tqal li jistgħu joħorġu tqal.

Pazjenti pedjatriċi

Il-mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal remdesivir u l-metaboliti li jiċċirkolaw tiegħu (GS-704277 u GS-441524), żviluppata bl-użu ta' *data* miġbura f'daqqa minn studji f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti adulti u pedjatriċi bil-COVID-19, intużaw biex ibassru l-esponimenti farmakokinetiċi f'50 pazjent pedjatriku b'età ta' ≥ 28 jum sa < 18 -il sena u li jiżnu ≥ 3 kg (l-Istudju GS-US-540-5823) (Tabella 10). L-esponimenti ġeometriċi medji (AUC_{tau} , C_{max} u C_{tau}) għal dawn il-pazjenti bid-dożi mogħtija kienu oghla għal remdesivir (44% sa 147%), GS-441524 (-21% sa 25%), u GS-704277 (7% sa 91%) meta mqabbla ma' daww f'pazjenti adulti li dahlu l-isptar bil-COVID-19. Iż-żidiet ma kinux ikkunsidrati klinikament sinifikanti.

Tabella 10: Stima tal-parametri farmakokinetiċi^a ta' remdesivir fil-plażma fl-istat fiss, GS-441524 u GS-704277 f'pazjenti pedjatriċi u adulti li dahlu l-isptar bil-COVID-19

Parametri Medji ^b	Pazjenti pedjatriċi					Pazjenti adulti li dahlu l-isptar (N=277)
	Koorti 1	Koorti 8	Koorti 2	Koorti 3	Koorti 4	
	12 sa <18-il Sena u Li Jiżnu ≥40 kg (N=12)	<12-il Sena u Li Jiżnu ≥40 kg (N=5)	28 Jum sa <18-il Sena u Li Jiżnu 20 sa <40 kg (N=12)	28 Jum sa <18-il Sena u Li Jiżnu 12 sa <20 kg (N=11)	28 Jum sa <18-il Sena u Li Jiżnu 3 to <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/mL)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} (h•ng/mL)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
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
GS-704277						
C _{max} (ng/mL)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/mL)	815	537	754	734	691	501

a Il-Parametri PK kienu simulati bl-użu tal-immudelar PopPK b'dewmien ta' 0.5 siegħa għal infużjonijiet ta' remdesivir.

b Stimuli tal-medja ġeometrika.

Il-pazjenti pedjatriċi li dahlu l-isptar huma mill-Istudju GS-US-540-5823; il-pazjenti rċewew 200 mg f'Jum 1 segwiti minn remdesivir 100 mg darba kuljum fil-jiem sussegwenti (Koorti 1 u 8), jew 5 mg/kg f'Jum 1 segwiti minn remdesivir 2.5 mg/kg darba kuljum fil-jiem sussegwenti (Koorti 2-4) għal dewmien tat-trattament totali ta' sa 10 ijiem.

Il-pazjenti adulti li dahlu l-isptar huma mill-Istudju CO-US-540-5844 (studju randomizzat tal-fażi 3 li evalwa s-sigurtà u l-attività antivirali ta' remdesivir f'pazjenti b'COVID-19 severa); il-pazjenti rċewew 200 mg f'Jum 1 segwiti minn remdesivir 100 mg darba kuljum fil-jiem sussegwenti (dewmien totali tat-trattament ta' 10 ijiem).

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' remdesivir u l-metaboliti tiegħu (GS-441524 u GS-704277) u l-eċċipjent SBECD ġew evalwati f'individwi f'saħħithom, f'dawk b'indeboliment hafif (eGFR 60-89 mL/minuta), moderat (eGFR 30-59 mL/minuta), sever (eGFR 15-29 mL/minuta) tal-kliwi, jew b'ESRD (eGFR < 15 mL/minuta) fuq emodijalisi jew mhux fuq emodijalisi wara doża waħda ta' mhux aktar minn 100 mg ta' remdesivir (Tabella 11); u fi studju ta' Fażi 3 f'pazjenti bil-COVID-19 b'funzjoni tal-kliwi mnaqqsa b'mod sever (eGFR < 30 mL/minuta) li kienu qed jirċievu remdesivir 200 mg f'Jum 1 segwit minn 100 mg minn Jum 2 sa Jum 5 (Tabella 12).

L-esponimenti farmakokinetiċi għal remdesivir ma kinux affettwati mill-funzjoni tal-kliwi jew mill-għażla taż-żmien tal-ghoti ta' remdesivir skont id-dijalisi. L-esponimenti għal GS-704277, GS-441524, u SBECD kienu sa 2.8 darbiet, 7.9 darbiet u 20 darba oghla, rispettivament, f'dawk b'indeboliment tal-kliwi minn dawk b'funzjoni normali tal-kliwi li mhuwiex meqjus klinikament sinifikanti abbażi tad-*data* limitata disponibbli dwar is-sigurtà. Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' remdesivir għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, inklużi dawk fuq dijalisi.

Tabella 11: Tqabbil statistiku tal-parametri farmakokinetiċi^a b’doża wahda ta’ remdesivir u l-metaboliti (GS-441524 u GS-704277) bejn individwi adulti b’funzjoni mnaqqsa tal-kliwi^b (indeboliment hafif, moderat, sever tal-kliwi u ESRD) u individwi adulti^a b’funzjoni normali tal-kliwi

Proporzjon GLSM ^c (CI ta’ 90%)	60-89 mL kull minuta N=10	30-59 mL kull minuta N=10	15-29 mL kull minuta N=10	<15 mL kull minuta		
				Qabel l- emodijalisi N=6	Wara l- emodijalisi N=6	Minghajr dijalisi 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=Confidence Interval (Intervall ta’ Kunfidenza); GLSM = geometric least-squares mean (medja geometrika least-squares)

- a L-esponimenti kienu stmati bl-użu ta’ analiżi mhux kompartmentali minn studju ddedikat ta’ Fażi 1 dwar indeboliment tal-kliwi GS-US-540-9015; inghataw doži singoli sa 100 mg; kull individwu b’indeboliment tal-kliwi kellu individwu adult imqabbel miegħu rreġistrat b’funzjoni tal-kliwi normali (eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73m²), tal-istess sess, u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index ($\pm$ 20%)) u età ($\pm$ 10 snin) simili
L-individwi b’funzjoni tal-kliwi mnaqqsa u l-individwi adulti mqabbla magħhom b’funzjoni tal-kliwi normali rċevew l-istess doża ta’ remdesivir
- b L-eGFR kienet ikkalkulata bl-użu tal-ekwazzjoni ta’ Modifika tad-Dieta f’Mard tal-Kliwi u kienet irrappurtata f’ mL/min/1.73 m²
- c Proporzjon ikkalkulat għat-tqabbil tal-parametri tal-PK tat-test (individwi b’funzjoni tal-kliwi mnaqqsa) mar-referenza (individwi b’funzjoni tal-kliwi normali)
- d AUC_{0-72siegħa} għall-individwi fuq emodijalisi

Tabella 12: Parametri farmakokinetiċi^a ta’ remdesivir u l-metaboliti (GS-441524 u GS-704277) wara għoti IV ta’ remdesivir (200 mg f’jum 1 segwiti minn 100 mg kuljum f’jiem 2-5) lil adulti bil-COVID-19 and b’funzjoni tal-kliwi mnaqqsa b’mod sever (eGFR <30 mL/min/1.73 m²)

Parametru Medja ^b (percentil, 5 th , 95 th)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2 090 (953, 4 120)	349 (80.2, 811)	232 (61.9, 594)
AUC _{tau} (h•ng/mL)	1 700 (1 040, 2 970)	7 580 (1 790, 18 600)	919 (519, 1 600)

- a Stimuli tal-PK tal-popolazzjoni għal infużjoni IV ta’ remdesivir fuq medda ta’ 30 minuta għal 5 ijiem (Studju GS-US-540-5912, n=90).
- b Stimuli ġeometriċi medji.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' remdesivir u l-metaboliti tiegħu (GS-441524 u GS-704277) ġiet evalwata f'individwi f'saħħithom u f'dawk b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi B jew C) wara doża waħda ta' 100 mg ta' remdesivir. Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, l-esponimenti medji (AUC_{inf} , C_{max}) ta' remdesivir u GS-704277 kienu komparabbli f'indeboliment moderat tal-fwied u sa 2.4 darbiet oghla f'indeboliment sever tal-fwied; madankollu, iż-żieda ma kinitx ikkunsidrata klinikament sinifikanti.

Dhul l-isptar

L-esponimenti farmakokinetiċi għal remdesivir f'pazjenti li daħlu l-isptar b'pulmonite severa kkawżata mill-COVID-19 ġeneralment kienu fil-firxa tal-esponimenti f'pazjenti li ma daħlux l-isptar. Il-livelli tal-metaboliti GS-704277 u GS-441524 żdiedu bi ftit.

Interazzjonijiet

In vitro:

Remdesivir inibixxa CYP3A4. F'konċentrazzjonijiet fiżjoloġikament rilevanti (stat fiss), remdesivir jew il-metaboliti tiegħu GS-441524 u GS-704277 ma inibixxewx CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, u 2D6. Remdesivir mhuwiex inibitur dipendenti miż-żmien tal-enzimi CYP450.

Remdesivir jinduċi CYP1A2 u potenzjalment CYP3A4, iżda mhux CYP2B6.

Id-data ma tindika l-ebda inibizzjoni klinikament rilevanti ta' UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 jew 2B7 minn remdesivir jew il-metaboliti tiegħu GS-441524 u GS-704277. Remdesivir, iżda mhux il-metaboliti tiegħu, inibixxa UGT1A1.

Għal GS-441524 u GS-704277, l-unika enzima li għaliha seta' jiġi osservat metabolizmu kienet UGT1A3.

Remdesivir inibixxa OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 u OATP1B3. F'konċentrazzjonijiet fiżjoloġikament rilevanti, remdesivir u l-metaboliti tiegħu ma inibixxewx P-gp u BCRP (ara sezzjoni 4.5).

In vivo:

Abbażi ta' studji kliniċi b'remdesivir dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra, mhija mistennija l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti bejn mediċina u oħra meta jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP1A2, CYP3A4 (inkluż dexamethasone), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 u OATP1B3.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku

Wara l-ghoti ġol-vini (bolus bil-mod) ta' remdesivir lil xadini rhesus u firien, seħħet tossiċità renali severa wara tul qasir ta' trattament. F'xadini rhesus irġiel, livelli tad-dożaġġ ta' 5, 10, u 20 mg/kg/jum għal 7 ijiem wasslu, fil-livelli tad-doża kollha, għal żieda fil-medja tan-nitroġenu tal-urea u żieda fil-medja tal-kreatinina, għall-atrofija tubulari tal-kliwi, u basofilja u kasts, u mewt mhux mistennija ta' annimal wieħed fil-livell tad-doża ta' 20 mg/kg/jum. Fil-firien, livelli tad-dożaġġ ta' >3 mg/kg/jum sa 4 ġimgħat wasslu għal riżultati li jindikaw ħsara u/jew disfunzjoni tal-kliwi. Esponimenti sistemici (AUC) tal-metabolit predominanti li jiċċirkola ta' remdesivir (GS-441524) kienu 0.1 darbiet (xadini b'5 mg/kg/jum) u 0.3 darbiet (firien bi 3 mg/kg/jum) l-esponiment fil-bnedmin wara l-ghoti ġol-vini bid-doża rakkomandata għall-bniedem (RHD, recommended human dose).

Karċinoġenesi

Ma twettqux studji fit-tul fl-annimali biex jiġi evalwat ir-riskju ta' kanċer ta' remdesivir.

Mutaġenesi

Remdesivir ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela ta' assaġġi, li jinkludu mutaġeniċità batterika, aberrazzjoni fil-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem, u assaġġi tal-mikronukleju tal-far *in vivo*.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

F'firien nisa ġew osservati tnaqqis fil-corpora lutea, fin-numru ta' siti ta' impjantazzjoni, u fl-embrijuni vijabbli, meta remdesivir inġhata kuljum ġol-vini b'doża tossika b'mod sistemiku (10 mg/kg/jum) 14-il jum qabel it-tgħammir u matul il-konċepiment; l-esponimenti għall-metabolit predominanti li jiċċirkola (GS-441524) kienu 1.3 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bl-RHD. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-prestazzjoni riproduttiva tan-nisa (tgħammir, fertilità, u konċepiment) f'dan il-livell tad-doża.

Fil-firien u l-fniek, remdesivir ma wera l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu meta nġhata lil annimali tqal b'esponimenti sistemici (AUC) tal-metabolit predominanti li jiċċirkola ta' remdesivir (GS-441524) li kienu sa 4 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bl-RHD.

Fil-firien, ma kienx hemm effetti avversi fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b'esponimenti sistemici (AUC) tal-metabolit predominanti li jiċċirkola ta' remdesivir (GS-441524) li kienu simili għall-esponiment fil-bnedmin bl-RHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Betadex sulfobutyl ether sodium
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) (E507)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH) (E524)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn fl-istess pajp iddedikat ħlief dawk imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita għall-infużjoni

Aħżen remdesivir soluzzjoni għall-infużjoni dilwita sa 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C jew 48 siegħa fi friġġ (2°C sa 8°C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

L-ebda prekawzjoni speċjali għall-ħażna.
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħġieġ ċar tat-tip I, b'għeluq elastomeriku, u sigill fuq kollox tal-aluminium b'għatu flip-off.

Daqs tal-pakkett: Kunjett wiehed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni taht kondizzjonijiet aseptiċi u fl-istess jum meta tkun ser tinghata. Remdesivir għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jinghata, meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, is-soluzzjoni għandha tintrema u għandha tiġi ppreparata soluzzjoni ġdida.

Remdesivir għandu jiġi rikostitwit b'19 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni u dilwit f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride qabel ma jinghata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 30 sa 120 minuta.

Preparazzjoni ta' remdesivir soluzzjoni għall-infużjoni

Rikostituzzjoni

Nehhi n-numru meħtieġ ta' kunjett(i) li jintuża(w) darba mill-ħażna. Għal kull kunjett:

- Irrikostitwixxi remdesivir trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni b'mod aseptiku billi żżid 19 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni bl-użu ta' siringa u labra ta' daqs xieraq għal kull kunjett, u daħħal il-labra fin-nofs tat-tapp tal-kunjett.
 - Armi l-kunjett jekk vakwu ma jiġbidx l-ilma sterili għall-injezzjoni fil-kunjett.
- Uża biss **ilma sterili** għall-injezzjoni biex tirrikostitwixxi t-trab ta' remdesivir.
- Ħawwad il-kunjett immedjatement għal 30 sekonda.
- Ħalli l-kontenut tal-kunjett joqgħod għal 2 sa 3 minuti. Dan għandu jwassal għal soluzzjoni ċara.
- Jekk il-kontenut tal-kunjett ma nhallx għalkollox, erga' ħawwad il-kunjett għal 30 sekonda u ħalli l-kontenut joqgħod għal 2 sa 3 minuti. Irrepeti din il-proċedura kemm-il darba jkun hemm bżonn sakemm il-kontenut tal-kunjett jinhall għalkollox.
- Spezzjona l-kunjett biex tiżgura li l-għeluq tal-kontenitur m'għandux difetti u li s-soluzzjoni m'għandhiex frak.
- Iddilwixxi immedjatement wara r-rikostituzzjoni.

Dilwizzjoni

Għandu jkun hemm attenzjoni biex tiġi evitata kontaminazzjoni mikrobika aċċidentali. Peress li m'hemm l-ebda sustanza preservattiva jew batterjostatika f'dan il-prodott, għandha tintuża teknika aseptika fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni parenterali finali. Huwa rakkomandat li tagħti immedjatement wara l-preparazzjoni meta jkun possibbli.

Adulti u pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg)

- Bl-użu tat-Tabella 13, iddetermina l-volum tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride li għandek tiġbed mill-borża tal-infużjoni.

Tabella 13: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni – trab ta' remdesivir rikostitwit għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Doża ta' remdesivir	Volum li għandu jintuża tal-borża tal-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride	Volum li għandu jinġibed u jintrema mill-borża tal-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride	Volum meħtieġ ta' remdesivir rikostitwit
200 mg (2 kunjetti)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (kunjett wiehed)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

NOTA: 100 mL għandhom ikunu riservati għal pazjenti b'restrizzjoni ta' fluwidu severa, eż. b'ARDS jew insuffiċjenza renali.

- Iġbed u armi l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL sodium chloride mill-borża skont it-Tabella 13 bl-użu ta' siringa u labra ta' daqs xieraq.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' remdesivir rikostitwit bl-użu ta' siringa ta' daqs xieraq skont it-Tabella 13. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett ta' remdesivir.
- Ittrasferixxi l-volum meħtieġ ta' remdesivir rikostitwit fil-borża tal-infużjoni magħżula.
- Aqleb il-borża bil-galbu għal 20 darba biex thallat is-soluzzjoni fil-borża. Thawwadx.
- Is-soluzzjoni ppreparata hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C) jew għal 48 siegħa fi friġġ (2°C sa 8°C).

Pazjenti pedjatriċi (b'e'tà ta' mill-inqas 4 ġimgħat u li jiżnu 3 kg sa inqas minn 40 kg)

- Iddilwixxi aktar il-konċentrat ta' remdesivir 100 mg/20 mL (5 mg/mL) għal konċentrazzjoni fissa ta' 1.25 mg/mL bl-użu ta' 0.9% sodium chloride.
- Il-volum tal-infużjoni totali meħtieġ tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' remdesivir 1.25 mg/mL jiġi kkalkulat mill-korsijiet ta' dożaġg ibbażat fuq il-piż tat-tfal ta' 5 mg/kg għad-Doża Għolja tal-Bidu u ta' 2.5 mg/kg għal kull Doża ta' Manteniment.
- Għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni żgħar ta' 0.9% sodium chloride (eż., 25, 50, jew 100 mL) jew siringa ta' daqs xieraq għad-dożaġg tat-tfal. Id-doża rakkomandata tingħata permezz ta' infużjoni IV f'volum totali li jiddependi mid-doża biex tinkiseb il-konċentrazzjoni fil-mira ta' remdesivir ta' 1.25 mg/mL.
- Tista' tintuża siringa biex jingħataw volumi ta' < 50 mL.

Wara li titlesta l-infużjoni, laħlah b'mill-inqas 30 mL ta' 9 mg/mL sodium chloride.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1459/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 ta' Lulju 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 12 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-KUNJETT (TRAB GHAL KONĊENTRAT GHAL SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Veklury 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
remdesivir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' remdesivir (5 mg/mL wara r-rikostituzzjoni).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll betadex sulfobutyl ether sodium, hydrochloric acid u sodium hydroxide, ara l-fuljett għal
aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1459/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT (TRAB GHAL KONĊENTRAT GHAL SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Veklury 100 mg trab għal konċentrat
remdesivir
Għal użu IV wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mg/mL wara r-rikostituzzjoni

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Veklury 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni remdesivir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina, peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Jekk Veklury gie preskritt għat-tifel jew għat-tifla tiegħek, jekk joghġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hija indirizzata lit-tifel jew lit-tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk joghġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Veklury u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Veklury
3. Kif jingħatalek Veklury
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Veklury
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Veklury u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Veklury hi remdesivir. Dan huwa mediċina antivirali użata għat-trattament ta' COVID-19.

COVID-19 hija kkawżata minn virus imsejjaħ coronavirus. Veklury iwaqqaf lill-virus milli jimmultiplika fiċ-ċelluli, u dan iwaqqaf lill-virus milli jimmultiplika fil-ġisem. Dan jista' jgħin lill-ġisem tiegħek jegħleb l-infezzjoni bil-virus, u jista' jgħinek thossok aħjar aktar malajr.

Veklury ser jingħata biex jittratta l-COVID-19 f':

- adulti u tfal (b'età ta' mill-inqas 4 ġimġat u li jiżnu mill-inqas 3 kg) li għandhom pulmonite, u li jeħtieġu ossiġenu supplimentari biex jgħinjom jiehdu n-nifs, iżda li mhuwiex fuq ventilazzjoni artiċjali (fejn jintużaw mezzi mekkaniċi biex jgħinu jew jissostitwixxu t-tehid tan-nifs spontanju fil-bidu tat-trattament).
- adulti u tfal (li jiżnu mill-inqas 40 kg) li ma jeħtieġux ossiġenu supplimentari biex jgħinjom jiehdu n-nifs u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Veklury

Normalment m'intix ser tinghata Veklury:

- jekk inti allergiku għal remdesivir, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)

→ Kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tibda tiehu Veklury:

- **jekk għandek problemi fil-kliewi.** It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja jekk għandek problemi fil-kliewi biex jiżgura s-sigurtà tiegħek.
- **jekk inti immunokompromess.** It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja aktar mill-qrib jekk is-sistema immuni tiegħek mhix qed taħdem kif suppost biex jiżgura li t-trattament qed jaħdem.

Reazzjonijiet wara l-infużjoni

Veklury jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi wara u waqt l-infużjoni, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi (reazzjonijiet allergiċi f'daqqa ta' periklu għall-ħajja). Reazzjonijiet allergiċi kienu osservati b'mod rari. Għal reazzjonijiet anafilattiċi l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- Bidliet fil-pressure jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb
- Livell baxx ta' ossiġenu fid-demm
- Temperatura għolja
- Qtugħ ta' nifs, tharhir
- Nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma (angjoedima)
- Raxx
- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Għaraq
- Tregħid

→ Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti.

Testijiet tad-demm qabel u matul it-trattament

Jekk ġejt preskritt Veklury, jistgħu jsirulek testijiet tad-demm qabel ma jibda t-trattament. Il-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'Veklury jistgħu jsirulhom testijiet tad-demm matul it-trattament tagħhom kif determinat mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom. Dawn it-testijiet isiru biex jiġi ċċekkjat jekk hemmx problemi fil-kliewi.

Tfal u adolexxenti

Veklury m'għandux jingħata lil tfal taht l-età ta' 4 ġimgħat jew lil tfal li jiżnu inqas minn 3 kg. M'hemmx biżżejjed tagħrif biex jingħata lil dawn it-tfal.

Mediċini ohra u Veklury

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar kwalunkwe mediċina ohra li qed tiehu, jew hadt dan l-aħħar.

Tihux chloroquine jew hydroxychloroquine flimkien ma' Veklury.

→ Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn il-mediċini.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, jew tista' tkun tqila. M'hemmx biżżejjed informazzjoni biex jiġi żgurat li Veklury huwa sigur biex jintuża fl-ewwel trimestru tat-tqala. Veklury għandu jingħata biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jegħlbu l-potenzjal ta' riskji għall-omm u t-tarbija mhux imwiċda. **Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-ħtieġa li tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Veklury.**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tredda'. Veklury jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħira ħafna. Minħabba li hemm esperjenza limitata bl-użu waqt it-treddigh, għandek tiddiskuti b'attenzjoni mat-tabib tiegħek jekk għandux jitkompla jew jitwaqqaf it-treddigh waqt it-trattament b'Veklury.

Sewqan u thaddim ta' magni

Veklury mhuwix mistenni li jkollu xi effett fuq il-hila tieghek li ssuq.

Veklury fih cyclodextrin

Din il-medicina fiha 3 g ta' betadex sulfobutyl ether sodium f'kull doża ta' 100 mg ta' Veklury (6 g fid-doża tal-bidu). Dan l-ingredjent huwa *emulsjonant ta' cyclodextrin* li jghin lill-medicina tinfirex fil-gisem.

Veklury fih sodium

Din il-medicina fiha 212 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull unità tad-doża ta' 100 mg. Dan huwa ekwivalenti għal 10.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jinghatalek Veklury

Veklury ser jinghatalek minn infermier jew tabib, bħala dripp ġo vina (*infużjoni ġol-vini*) li jdum 30 sa 120 minuta, darba kuljum. Inti se tkun immonitorjat mill-qrib waqt it-trattament tieghek.

Doża rakkomandata għall-adulti u t-tfal

	Adulti	Tfal (li jiżnu mill-inqas 40 kg)	Tfal b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat (li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg)
Jum 1 (doża tal-bidu waħda)	200 mg	200 mg	5 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem
Minn Jum 2 'il quddiem (darba kuljum)	100 mg	100 mg	2.5 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem

Kemm idum it-trattament

	Adulti	Tfal (li jiżnu mill-inqas 40 kg)	Tfal b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat (li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg)
Pazjenti li għandhom pulmonite u li jehtieġu ossiġenu supplimentari	Kuljum għal mill-inqas 5 ijiem . Jista' jiġi estiż għal sa total ta' 10 ijiem .	Kuljum għal mill-inqas 5 ijiem . Jista' jiġi estiż għal sa total ta' 10 ijiem .	Kuljum għal sa total ta' 10 ijiem .
Pazjenti li ma jehtieġux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa	Kuljum għal 3 ijiem , li jinbeda fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi tal-COVID-19.	Kuljum għal 3 ijiem , li jinbeda fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi tal-COVID-19.	Mhux applikabbli.

Ara l-Istruzzjonijiet għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu dettalji dwar kif tinghata l-infużjoni ta' Veklury.

Jekk tinghata Veklury aktar jew inqas milli suppost

Peress li Veklury jinghatalek biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa, huwa improbabbli li inti ser tinghata iżzejjed jew wisq ftit. Jekk inghatajt doża żejda, jew qbiżt waħda, **għid lill-infermier jew lit-tabib tieghek minnufih**.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu jew jistgħu jsiru serji:

Rari

(dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1000)

- Reazzjonijiet allergiċi wara u waqt l-infużjoni. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
 - Bidliet fil-pressure jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb
 - Livell baxx ta' ossigenu fid-demm
 - Temperatura għolja
 - Qtugħ ta' nifs, tħarhir
 - Nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma (anġjoedima)
 - Raxx
 - Thossok imdardar (nawsja)
 - Rimettar
 - Għaraq
 - Tregħid

Mhux magħrufa

(ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Reazzjonijiet anafilattiċi, xokk anafilattiku (reazzjonijiet allergiċi f'daqqa ta' periklu għall-ħajja)

Is-sintomi huma l-istess bhal dawk ta' reazzjonijiet allergiċi madankollu r-reazzjoni hija aktar severa u tehtieg kura medika immedjata.

- Bradikardija tas-sinus (il-qalb tħabbat aktar bil-mod min-normal).

→ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti.

Effetti sekondarji oħra:

Effetti sekondarji komuni hafna

(dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent wiehed minn kull 10)

- It-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda f'enzimi tal-fwied, imsejha *transaminases*
- It-testijiet tad-demm jistgħu juru li d-demm jieħu iktar żmien biex jagħqad

Effetti sekondarji komuni

(dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10)

- Uġiġħ ta' ras
- Thossok imdardar (nawsja)
- Raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif tahzen Veklury

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

- **Qabel l-użu**, dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.
- **Ladarba jiġi rikostitwit**, Veklury għandu jiġi dilwit immedjatament.
- **Ladarba jiġi dilwit**, Veklury għandu jintuża immedjatament. Jekk meħtieġ, il-boroż tas-soluzzjoni dilwita jistgħu jinħażnu sa 24 siegħa taħt 25°C, jew sa 48 siegħa fi friġġ. Thallix aktar minn 48 siegħa bejn id-dilwizzjoni u l-ġhoti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Veklury

- **Is-sustanza attiva** hi remdesivir. Kull kunjett fih 100 mg.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra** huma: betadex sulfobutyl ether sodium, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

Kif jidher Veklury u l-kontenut tal-pakkett

Veklury 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab abjad, off-white għal isfar, li għandu jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit f'soluzzjoni ta' sodium chloride qabel ma jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. Huwa pprovdut f'kunjett tal-ħġieġ ċar li jintuża darba.

Veklury huwa disponibbli f'kartun li fihom kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.
Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal aktar tagħrif.

Istruzzjonijiet għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Veklury 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni remdesivir

Kull kunjett li jintuża darba fih 100 mg ta' remdesivir bħala trab abjad għal off-white għal isfar għal rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

Sommarju tat-trattament

Veklury jintuża għat-trattament tal-COVID-19 f':

- adulti u pazjenti pedjatriċi (b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat u li jiżnu mill-inqas 3 kg) b'pulmonite, li jeħtieġu ossiġenu supplimentari (ossiġenu bi fluss baxx jew għoli jew ventilazzjoni oħra mhux invażiva fil-bidu tat-trattament)
- adulti u pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg) li ma jeħtiġux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju li l-COVID-19 issir severa

Veklury għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini f'volum totali ta' 25 mL, 50 mL, 100 mL jew 250 mL ta' 0.9% sodium chloride fuq medda ta' 30 sa 120 minuta.

Tabella 1: Doża rakkomandata fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi

	Adulti	Pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg)	Pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat (li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg)
Jum 1 (doża għolja tal-bidu wahda)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Minn Jum 2 'il quddiem (darba kuljum)	100 mg	100 mg	2.5 mg/kg

Tabella 2: Tul tat-trattament

	Adulti	Pazjenti pedjatriċi (li jiżnu mill-inqas 40 kg)	Pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimgħat (li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg)
Pazjenti b'pulmonite u li jeħtieġu ossiġenu supplimentari	Kuljum għal mill-inqas 5 ijiem u mhux aktar minn 10 ijiem.	Kuljum għal mill-inqas 5 ijiem u mhux aktar minn 10 ijiem.	Kuljum għal total ta' mhux aktar minn 10 ijiem.
Pazjenti li ma jeħtiġux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa	Kuljum għal 3 ijiem, li jinbada malajr kemm jista' jkun wara d-dijanjsi ta' COVID-19 u fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi.	Kuljum għal 3 ijiem, li jinbada malajr kemm jista' jkun wara d-dijanjsi ta' COVID-19 u fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi.	Mhux applikabbli.

It-trab għandu jiġi rikostitwit b'ilma sterili għall-injezzjonijiet, u mbagħad dilwit b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride taħt kondizzjonijiet aseptiċi. Aġiti s-soluzzjoni dilwita immedjatament.

Kif klinikament xieraq, għandha tiġi ddeterminata l-funzjoni tal-kliwi tal-pazjenti qabel ma jibdew remdesivir u waqt li jkunu qed jirċivuh.

Immonitorja l-pazjent għal effetti sekondarji matul u wara l-infuzjoni. Ara hawn taħt għal dettalji dwar ir-rappurtar tal-effetti sekondarji.

Irrikostitwixxi t-trab

Għal kull kunjett li jintuża darba, it-trab għandu jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit taħt kondizzjonijiet asettici.

- Żid 19 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet mal-kunjett, bl-użu ta' siringa u labra ta' daqs xieraq għal kull kunjett, u daħħal il-labra fin-nofs tat-tapp tal-kunjett.
- Dan jipproduċi soluzzjoni ta' 5 mg/mL ta' remdesivir.
 - Armi l-kunjett jekk vakwu ma jiġbidx l-ilma sterili fil-kunjett.
- Uża biss **ilma sterili** għall-injezzjoni biex tirrikostitwixxi t-trab ta' remdesivir.
- Hawwad il-kunjett immedjatament għal 30 sekonda.
- Halli l-kontenut tal-kunjett joqgħod għal 2 sa 3 minuti. Dan għandu jwassal għal soluzzjoni ċara.
- Jekk il-kontenut tal-kunjett ma nhallx għalkollox, erga' hawwad il-kunjett għal 30 sekonda u halli l-kontenut joqgħod għal 2 sa 3 minuti. Irrepeti din il-proċedura kemm-il darba jkun hemm bżonn sakemm il-kontenut tal-kunjett jinħall għalkollox.
- Spezzjona l-kunjett biex tiżgura li l-għeluq tal-kontenitur m'għandux difetti.
- Is-soluzzjoni għandha tintuża biss jekk tkun ċara u mingħajr frak.
- Iddilwixxi immedjatament wara r-rikostituzzjoni.

Iddilwixxi l-konċentrat b'soluzzjoni ta' sodium chloride

Veklury rikostitwit għandu jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride taħt kondizzjonijiet asettici.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għall-adulti u l-pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 40 kg

Bl-użu ta' Tabella 3, iddeċiedi kemm għandek tiġbed soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride mill-borża tal-infuzjoni.

Tabella 3: Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Doża	Daqs tal-borża tal-infuzjoni li għandha tintuża	Kemm għandha tingħbed u tintrema soluzzjoni ta' sodium chloride mill-borża tal-infuzjoni	Volum ta' Veklury rikostitwit
200 mg (2 kunjetti)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (kunjett wieħed)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

Nota: 100 mL ta' infużjoni għandhom jintużaw biss għal pazjenti b'restrizzjonijiet ta' fluwidu severi.

- Iġbed u armi l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni ta' sodium chloride mill-borża tal-infuzjoni bl-użu ta' siringa u labra ta' daqs xieraq. Ara t-Tabella 3.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' Veklury rikostitwit mill-kunjett bl-użu ta' siringa ta' daqs xieraq. Ara t-Tabella 3.
- Ittrasferixxi Veklury rikostitwit għall-borża tal-infuzjoni.
- Aqleb il-borża bil-galbu għal 20 darba biex thallat is-soluzzjoni fil-borża. Thawwadx.
- Agħti s-soluzzjoni dilwita immedjatament, jew malajr kemm jista' jkun wara l-preparazzjoni. Is-soluzzjoni dilwita hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C) jew għal 48 siegħa fi friġġ (2°C sa 8°C).

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għall-pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimghat li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg

- Iddilwixxi aktar il-konċentrat ta' remdesivir 100 mg/20 mL (5 mg/mL) għal konċentrazzjoni fissa ta' 1.25 mg/mL bl-użu ta' 0.9% sodium chloride.
- Il-volum tal-infużjoni totali meħtieġ tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' remdesivir 1.25 mg/mL jiġi kkalkulat mill-korsijiet ta' dożaġg ibbażat fuq il-piż tat-tfal ta' 5 mg/kg għad-doża għolja tal-bidu u ta' 2.5 mg/kg għal kull doża ta' manteniment.
- Għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni żgħar ta' 0.9% sodium chloride (eż., 25, 50, jew 100 mL) jew siringa ta' daqs xieraq għad-dożaġg tat-tfal. Id-doża rakkomandata tingħata permezz ta' infużjoni IV f'volum totali li jiddependi mid-doża biex tinkiseb il-konċentrazzjoni fil-mira ta' remdesivir ta' 1.25 mg/mL.
- Tista' tintuża siringa biex jingħataw volumi ta' < 50 mL.

Agħti l-infużjoni

- Uża taħt kondizzjonijiet fejn it-trattament ta' reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva, inkluża anafilassi, ikun possibbli.
- Agħti s-soluzzjoni dilwita fuq medda ta' 30 sa 120 minuta bir-rata deskritta fit-Tabella 4 jew fit-Tabella 5.
- Wara li titlesta l-infużjoni, laħlaħ b'mill-inqas 30 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.
- Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tingħata fl-istess waqt ma' xi mediċini oħra fl-istess pajp ġol-vina. Il-kompatibbiltà ta' Veklury ma' soluzzjonijiet u medikazzjonijiet IV li mhumiex sodium chloride, mhijiex magħrufa.

Tabella 4: Rata tal-infużjoni fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg jew aktar

Volum tal-borża tal-infużjoni	Hin tal-infużjoni	Rata tal-infużjoni
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

Tabella 5: Rata tal-infużjoni f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' mill-inqas 4 ġimghat u li jiżnu mill-inqas 3 kg iżda inqas minn 40 kg

Volum tal-Borża tal-Infużjoni	Hin tal-Infużjoni	Rata tal-Infużjoni ^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 Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi aġġustata abbażi tal-volum totali li għandu jiġi infuż.

Immonitorja u rrapporta effetti sekondarji

- Immonitorja l-pazjent għal effetti sekondarji matul u wara l-infużjoni, skont il-prattika medika lokali.
- Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

Ahzen Veklury b'mod sigur

- **Qabel l-użu**, dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali. Tużahx wara d-data ta' meta jiskadi, immarkata fuq il-kunjetti/kartun wara l-ittri JIS.
- It-trab ta' Veklury jidher abjad għal off-white għal isfar. Il-kulur ma jaffettwax l-istabilità tal-prodott.
- **Ladarba jiġi rikostitwit**, Veklury għandu jiġi dilwit immedjatament.
- **Ladarba jiġi dilwit**, Veklury għandu jingħata immedjatament. Jekk meħtieġ, il-boroż tas-soluzzjoni dilwita jistgħu jinħażnu sa 24 siegħa f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C), jew sa 48 siegħa fi frigġ (2°C sa 8°C). Thallix aktar minn 48 siegħa bejn id-dilwizzjoni u l-għoti.

Terġax tuża u terfax it-trab ta' Veklury, soluzzjoni rikostitwita jew soluzzjoni dilwita li ma jkunux intużaw.

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'