

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Veklury 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg remdesivirt tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 5 mg/ml remdesivirt tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyagok

3 g nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).
Fehér vagy törtfehér vagy sárga színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Veklury a 2019-es koronavírus-betegségben (COVID-19) szenvedő

- olyan felnőttek, gyermekek és serdülők (legalább 4 hetes kortól, legalább 3 kg-os testtömeg esetén) kezelésére javallott, akik kiegészítő oxigénkezelést (alacsony vagy magas áramlású oxigén vagy más nem invazív lélegeztetés a kezelés elején) igénylő tüdőgyulladásban szenvednek.
- olyan felnőttek, gyermekek és serdülők (legalább 40 kg-os testtömeg esetén) kezelésére javallott, akik nem igényelnek kiegészítő oxigénkezelést, és akiknél fennáll a COVID-19 súlyos formájának kialakulásához vezető progresszió fokozott kockázata (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeket monitorozni kell a remdesivir-kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Az ambuláns ellátás keretében remdesivirrel kezelt betegeket a helyi szakmai gyakorlat szerint monitorozni kell. Olyan körülmények között alkalmazandó, amelyben lehetséges a súlyos túlérzékenységi reakciók, többek közt az anaphylaxia kezelése.

Adagolás

1. táblázat: Javasolt adagolás felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél

	Intravénás infúzióban beadva		
	Felnőttek	Gyermekek és serdülők (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)	Legalább 4 hetes gyermekek és serdülők (legalább 3 kg, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)
1. nap (egyszeri telítő dózis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. naptól (naponta egyszer)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

2. táblázat: A kezelés időtartama

	Felnőttek	Gyermekek és serdülők (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)	Legalább 4 hetes gyermekek és serdülők (legalább 3 kg, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)
Kiegészítő oxigénkezelést igénylő, tüdőgyulladásban szenvedő betegek	Naponta, legalább 5 napig, de legfeljebb 10 napig.	Naponta, legalább 5 napig, de legfeljebb 10 napig.	Naponta, összesen legfeljebb 10 napig.
Kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő betegek, akiknél fennáll a súlyos COVID-19 kialakulásának fokozott kockázata	Naponta, 3 napon át , a COVID-19 diagnózisának felállítását követően a lehető leghamarabb és a tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül.	Naponta, 3 napon át , a COVID-19 diagnózisának felállítását követően a lehető leghamarabb és a tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül.	Nem alkalmazható.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség a remdesivir dózisának módosítására a 65 évesnél idősebb betegeknél (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a remdesivir dózisának módosítására vesekárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve a dialízisben részesülőket is. Súlyos fokú vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) azonban a biztonságossági adatok korlátozottak, és ötnapos kezelési időtartam tapasztalatain alapulnak (lásd 4.4 pont). A remdesivir alkalmazását időben nem kell összehangolni a dialízissel (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a remdesivir dózisának módosítására enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú (Child-Pugh A, B, C osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban a biztonságossági adatok korlátozottak, és csak egyetlen 100 mg-os dózis alkalmazásán alapulnak.

Gyermekek és serdülők

A remdesivir biztonságosságát és hatásosságát 4 hetesnél fiatalabb és 3 kg alatti testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Immunkompromittált betegek

A remdesivir biztonságosságát és hatásosságát immunkompromittált betegek esetében nem igazolták. Csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A remdesivir feloldásra és további hígítás után intravénás infúzióban történő beadásra szolgál.

Nem szabad intramuscularis (im.) injekcióban beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

3. táblázat: Ajánlott infúziós sebesség – a feloldott és hígított remdesivir por infúziós oldathoz való koncentrátum esetében, felnőtteknél és legalább 40 kg-os testtömegű gyermekeknél és serdülőknél

Az infúziós zsák térfogata	Infúziós idő	Az infúzió sebessége
250 ml	30 perc	8,33 ml/perc
	60 perc	4,17 ml/perc
	120 perc	2,08 ml/perc
100 ml	30 perc	3,33 ml/perc
	60 perc	1,67 ml/perc
	120 perc	0,83 ml/perc

4. táblázat: Ajánlott infúziós sebesség – a feloldott és hígított remdesivir por infúziós oldathoz való koncentrátum esetében, legalább 4 hetes, legalább 3 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél

Az infúziós zsák térfogata	Infúziós idő	Az infúzió sebessége ^a
100 ml	30 perc	3,33 ml/perc
	60 perc	1,67 ml/perc
	120 perc	0,83 ml/perc
50 ml	30 perc	1,67 ml/perc
	60 perc	0,83 ml/perc
	120 perc	0,42 ml/perc
25 ml	30 perc	0,83 ml/perc
	60 perc	0,42 ml/perc
	120 perc	0,21 ml/perc

a Az infúzió sebességét az infúzió teljes térfogata alapján korrigálni lehet.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység, beleértve az infúzióval kapcsolatos és anafilaxiás reakciókat

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az infúzióval összefüggő és anafilaxiás reakciókat figyeltek meg a remdesivir beadásakor és azt követően. A tünetek között szerepelhet hypotensio, hypertensio, tachycardia, bradycardia, hypoxia, láz, légszomj, zihálás, angiooedema, kiütés, hányinger, hányás, diaphoresis és reszketés. Kisebb infúziós sebesség, legfeljebb 120 percig tartó infúziós idő tekinthető úgy, hogy potenciálisan megakadályozza ezeket a jeleket és tüneteket. A betegeket a remdesivir alkalmazása alatt és azt követően klinikailag indokolt esetben monitorozni kell a túlérzékenységi reakciók tekintetében. Az ambuláns ellátás keretében remdesivirt kapó betegeket az alkalmazást követően a helyi szakmai gyakorlat szerint monitorozni kell. Ha klinikailag szignifikáns

túlérzékenységi reakció jelei és tünetei fordulnak elő, azonnal hagyja abba a remdesivir alkalmazását és kezdjen megfelelő kezelést.

Vesekárosodás

Amennyiben klinikailag szükséges, a remdesivir-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés ideje alatt a betegnél meg kell határozni az eGFR-értéket. A súlyos fokú vesekárosodásban és ESRD-ben szenvedő betegektől származó biztonságossági adatok, amelyeket a GS-US-540-5912 vizsgálat során jelentettek, hasonlóak voltak a remdesivir ismert biztonságossági profiljához, azonban ebben a betegcsoportban korlátozottan állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. Ezért, figyelembe véve a GS-441524 metabolittal való, jelentősen magasabb expozíciót, a súlyos fokú vesekárosodásban és ESRD-ben szenvedő betegeket a remdesivir-kezelés során gondosan monitorozni kell a nemkívánatos események miatt (lásd 5.2 pont).

A csökkent antivirális aktivitás kockázata, ha klorokinnel vagy hidroxiklorokinnel együtt adják be

A remdesivir és klorokin-foszfát vagy hidroxiklorokin-szulfát együttes alkalmazása nem javasolt *in vitro* adatok alapján, amelyek a klorokin antagonistá hatását mutatják a remdesivir intracelluláris metabolikus aktivációjára és antivirális aktivitására (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Immunkompromittált betegek:

Nem egyértelmű, hogy a háromnapos kezelési időtartam elegendő-e a vírus kiürüléséhez immunkompromittált betegek esetén, akiknél elhúzódó vírusürítés fordul elő. Fennáll a rezisztencia kialakulásának esetleges kockázata. Csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 212 mg nátriumot tartalmaz 100 mg-os dózisonként, ami a WHO által a felnőttek számára ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 10,6%-ának felel meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az *in vitro* megfigyelt antagonizmus miatt a remdesivir klorokin-foszfáttal vagy hidroxiklorokin-szulfáttal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatásai a remdesivirre

In vitro a remdesivir a plazmában és a szövetekben lévő észterázok, a CYP3A4 gyógyszer-metabolizáló enzim, valamint a szerves anion transzporter polipeptid 1B1 (OATP1B1) és a P-glikoprotein- (P-gp) transzporterek szubsztrátja. A GS-704277 (a remdesivir egyik metabolitja) az OATP1B1- és az OATP1B3-enzim szubsztrátja.

A remdesivirrel gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot végeztek. A vizsgált gyógyszereknek a remdesivirre, valamint a GS-704277- és GS-441524-metabolitjára kifejtett farmakokinetikai hatásait az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: Egyéb gyógyszerek hatása a remdesivirre, valamint GS-704277- és GS-441524-metabolitjára

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisa (mg)	Kölcsönhatás A geometriai átlag változása (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Ciklosporin 400, egyszeri adag	remdesivir: C_{max} ↑49% AUC_{inf} ↑89% GS-704277: C_{max} ↑151% AUC_{inf} ↑197% GS-441524: C_{max} ↑17% AUC_{inf} ↔ A remdesivir és az OATP1B1/1B3- és/vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén nem várható kölcsönhatás.	A remdesivir és az OATP1B1- vagy OATP1B3-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség a remdesivir dózisának módosítására.
Karbamazepin 300, naponta kétszer	remdesivir: C_{max} ↓13% AUC_{inf} ↓8% GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17% A remdesivir és az erős CYP3A4-induktorok vagy CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása esetén nem várható kölcsönhatás.	A remdesivir és az erős CYP3A4- és/vagy az erős P-gp-induktorok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség a remdesivir dózisának módosítására.

MEGJEGYZÉS: A gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat egészséges önkénteseken végezték.

A remdesivir hatása más gyógyszerekre

In vitro a remdesivir a CYP3A4, az UGT1A1, a MATE1, az OAT3, az OCT1, az OATP1B1 és az OATP1B3 inhibitora. A vonatkozó klinikai adatok rendelkezésre állásáig ezen enzimek és/vagy transzporterek szenzitív szubsztrátjainak a remdesivirrel egyidejűleg történő alkalmazását illetően elővigyázatossággal kell eljárni. A remdesivir indukálta a CYP1A2-t és potenciálisan a CYP3A-t *in vitro*. A remdesivir és a keskeny terápiás indexű CYP1A2- vagy CYP3A4-szubsztrátok együttes alkalmazása hatásosságuk csökkenéséhez vezethet.

A dexametazon a CYP3A4 szubsztrátja, és noha a remdesivir gátolja a CYP3A4-et, mivel a remdesivir az intravénás alkalmazás után gyorsan eliminálódik, a remdesivir valószínűleg nincs jelentős hatással a dexametazon-expozícióra.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A remdesivir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi kimenetel) áll rendelkezésre. A legtöbb expozíció a terhesség második, illetve harmadik trimeszterében fordult elő, vagy pedig a trimeszterről nincs információ. A rendelkezésre álló adatok nem jeleznek kockázatot.

Az állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett káros hatásra a reprodukív toxicitás szempontjából a remdesivir fő metabolitjának a humán terápiás expozíciókkal körülbelül azonos expozíciós szintjeinél (lásd 5.3 pont).

Mivel nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre, a remdesivir nem alkalmazható a terhesség első trimeszterében, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a kezelést. A terhesség második és harmadik trimeszterében megfontolható a gyógyszer alkalmazása.

Fogamzóképes nőknél meg kell fontolni a hatékony fogamzásgátlás alkalmazását a kezelés során.

Szoptatás

Intravénás alkalmazást követően a remdesivir és fő metabolitja nagyon kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. Nem várható a csecsemőnél klinikai hatás kialakulása a remdesivir anyatejjel történő, kismértékű átvitele és a csekély mértékű orális biohasznosulása miatt.

Mivel korlátozott mértékben áll rendelkezésre klinikai tapasztalat, a szoptatásra vonatkozó döntést az előnyök és kockázatok körülbekintő, egyéni értékelése után kell meghozni.

Termékenység

A remdesivir termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek humán adatok. Hím patkányoknál a remdesivir-kezelés nem befolyásolta a párosodást vagy a termékenységet. Nőstény patkányoknál azonban a termékenység károsodását figyelték meg (lásd 5.3 pont). Az emberekre vonatkozó jelentősége nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A remdesivir várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A transzaminázok szintjének emelkedése a leggyakoribb (14%) mellékhatás egészséges önkénteseknél. A leggyakoribb mellékhatás a COVID-19-fertőzésben szenvedő betegeknél a hányinger (4%) volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 6. táblázatban szereplő mellékhatások az alábbiakban szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Ritka	túlérzékenység
Nem ismert	anafilaxiás reakció, anaphylaxiás sokk
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	fejfájás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Nem ismert	sinus bradycardia*
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hányinger
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nagyon gyakori	a transzaminázok szintjének emelkedése
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	kiütés
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nagyon gyakori	protrombinidő megnyúlása
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	
Ritka	infúzióval kapcsolatos reakció

*A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatás, általában az utolsó remdesivir-adag beadást követő 4 napon belül normalizálódik, beavatkozás nélkül.

A kiválasztott mellékhatások leírása

A transzaminázok szintjének emelkedése

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT) vagy mindkettő emelkedése 1,25–2,5-szerese (10%), illetve 2,5-5-szerese (4%) volt a normál érték felső határának (ULN) azoknál a betegeknél, akik remdesivirt kaptak. COVID-19-betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az emelkedett transzaminázszint előfordulása hasonló volt a remdesivirrel kezelt betegeknél, összehasonlítva a placebót vagy szokásos kezelést kapott betegeknél tapasztalt gyakorisággal.

A protrombinidő megnyúlása

Egy klinikai vizsgálatban (NIAID ACTT-1) COVID-19-ben szenvedő betegek körében a megnövekedett protrombinidő vagy INR (túlnyomórészt < 2-szerese az ULN-nek) előfordulása magasabb volt a remdesivirt kapó alanyoknál, összehasonlítva a placebóval. A vérzéses események előfordulása tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A GS-US-540-9012 vizsgálatban a megemelkedett protrombinidő vagy INR incidenciája hasonló volt a remdesivirrel kezelt betegeknél és a placebót kapó betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A GS-US-540-5912 vizsgálatban 163, kórházban kezelt, igazoltan COVID-19-fertőzésben és akut veseelégtelenségben vagy krónikus vesebetegségben, illetve ESRD-ben szenvedő hemodializált beteg kapott remdesivirt legfeljebb 5 napig (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az ezektől a betegektől származó biztonságossági adatok hasonlóak voltak a remdesivir ismert biztonságossági profiljához. Ugyanebben a vizsgálatban az emelkedett prothrombinidő vagy INR incidenciája magasabb volt a remdesivirrel kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva. A vérzéses események előfordulásában nem figyeltek meg eltérést a két csoport között (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A remdesivir biztonságosságának értékelése a COVID-19-fertőzésben szenvedő 4 hetes vagy annál idősebb, legalább 3 kg-os testtömegű gyermekek esetében egy II/III. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat adatain alapul (GS-US-540-5823 vizsgálat), amelybe 53, remdesivirrel kezelt beteget vontak be (lásd 5.1 pont). A megfigyelt mellékhatások megegyeztek a remdesivir felnőttekkel végzett klinikai vizsgálataiban megfigyelt mellékhatásokkal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A remdesivir túlادagolása esetén általános támogató intézkedéseket kell alkalmazni, ideértve a vitális paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését is. A remdesivir túlادagolása esetén nincs specifikus antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, közvetlen hatású antivirális szerek, egyéb antivirális szerek, ATC kód: J05AB16

Hatásmechanizmus

A remdesivir egy adenzin-nukleotid-előanyag, amely a gazdasejtekben farmakológiai szempontból aktív nukleozid-trifoszfát-metabolitá alakul át. A remdesivir-trifoszfát az adenzin-trifoszfát (ATP) analógjaként viselkedik, és a természetes ATP-szubsztráttal verseng a SARS-CoV-2 RNS-függő RNS-polimeráza által a naszcens RNS-láncba történő beépítésért, ami az RNS-lánc késleltetett megszakítását eredményezi a vírus-RNS replikációja során. További mechanizmusként a remdesivir-trifoszfát a vírus RNS-szintézisét oly módon is gátolhatja, hogy beépül a vírus-RNS-templátba a víruspolimeráz továbbolvasási (read-through) hibájának eredményeként, ami magasabb nukleotid-koncentráció jelenlétében előfordulhat. Ha a remdesivir-nukleotid jelen van a vírus-RNS-templátban, a természetes komplementernukleotid beépülésének hatékonysága leromlik, ezáltal gátolja a virális RNS szintézisét.

Vírusellenes hatás

A remdesivir *in vitro* hatékony volt a SARS-CoV-2 egy klinikai izolátuma ellen a primér humán légúti epiteliális sejtekben 9,9 nM-os 50%-os hatásos koncentrációval (EC_{50}) 48 óra kezelés után. A remdesivir gátolta a SARS-CoV-2 replikációját a Calu-3 és az A549-hACE2 folyamatos humán tüdőhámsejtvonalakban, 72 órás kezelés után 280 nM, illetve 48 órás kezelés után 115 nM EC_{50} -értékekkel. A remdesivir SARS-CoV-2-vel szembeni EC_{50} -értéke Vero sejtekben 137 nM volt 24 órával, illetve 750 nM volt 48 órával a kezelést követően.

A remdesivir antivirális hatását dózisfüggő módon antagonizálta a klorokin-foszfát, amikor a két gyógyszert klinikai szempontból releváns koncentrációban együtt inkubálták légzőszervi szinciciális vírussal (RSV) fertőzött HEp-2 sejtekben. Magasabb remdesivir- EC_{50} -értékeket a klorokin-foszfát növekvő koncentrációja mellett figyeltek meg. A klorokin-foszfát növekvő koncentrációja csökkentette a remdesivir-trifoszfát képződését az A549-hACE2, a HEp-2 és a normál humán hörgőhámsejtekben.

In vitro tesztelés alapján a remdesivir hasonló vírusellenes hatást őrzött meg (az EC_{50} értékének változása az *in vitro* érzékenység változásának 2,8-szeres határértéke alatt) a SARS-CoV-2-variánsok klinikai izolátumaival, többek közt az 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), és Omicron (beleértve a 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, XBB és XBB.1.5) variánsokkal szemben, mint a SARS-CoV-2 korábbi nemzetségének (A nemzetség) izolátumaival szemben. Ezeknél a variánsoknál az EC_{50} értékének változása 0,2-2,3-szeres tartományban volt, összehasonlítva a SARS-CoV-2 korábbi nemzetségének (A nemzetség) izolátumaival.

Rezisztencia

Sejtenyészetben

A remdesivirrel szemben csökkent érzékenységű SARS-CoV-2-izolátumokat szelektáltak sejtenyészetben. A remdesivir alapnukleozidjával, a GS-441524-gyel végzett szelekció során olyan víruskészletek jelentek meg, amelyek a vírus RNS-függő RNS-polimerázában a V166A, N198S, S759A, V792I, C799F és C799R pozíciókban lévő aminosav-szubsztitúciók kombinációit expresszálták, és ami az EC_{50} 2,7-szeres, legfeljebb 10,4-es változását eredményezte. Amikor a helyspecifikus mutagenézis során egyenként vezették be vad típusú rekombináns vírusba, azt figyelték meg, hogy a remdesivirrel szembeni érzékenység 0,28-0,59-ad részére csökkent. A remdesivirrel végzett második szelekcióban, amelyet olyan SARS-CoV-2 izolátummal végeztek, amely a vírus polimerázában P323L-szubsztitúciót tartalmazott, egyetlen aminosav-szubsztitúció jelent meg a V166L pozícióban. A csak a P323L-nél szubsztitúciókat tartalmazó rekombináns vírusoknál 1,3-szeres, a P323L+V166L-nél szubsztitúciókat mutató rekombináns vírusoknál 1,5-szeres változást tapasztaltak a remdesivirrel szembeni érzékenységben.

A remdesivir rezisztenciaprofiljának – rágcsáló-CoV (egér-hepatitisvírus) segítségével – sejtenyészetben történő meghatározása két szubsztitúciót (F476L és V553L) azonosított a vírus

RNS-függő RNS-polimerázában, a CoV-okban konzervált reziduumokon, amelyek azt eredményezték, hogy a remdesivirrel szembeni érzékenység 0,18-ad részére csökkent. A megfelelő (F480L és V557L) szubsztitúcióknak a SARS-CoV-ba történő bevezetésével összefüggésben a remdesivir érzékenysége sejtenyészetben hatodrésztére csökkent, és a SARS-CoV patogenezise is mérséklődött egérmódelben. Amikor egyenként vezették be SARS-CoV-2 rekombináns vírusba, a F480L- és V557L-szubsztitúciók egyaránt azt okozták, hogy a remdesivirrel szembeni érzékenység felére csökkent.

Klinikai vizsgálatokban

A NIAID ACTT-1 vizsgálatban (CO-US-540-5776), 61 betegnél, akiknél rendelkezésre állnak a kiinduláskori és kiindulás utáni szekvenálási adatok, a fellépő szubsztitúciók aránya a vírus RNS-függő RNS-polimerázában hasonló volt a remdesivir- és placebocsoportban. A remdesivir-csoportban 2 betegnél azonosítottak szubsztitúciót az RNS-függő RNS-polimerázban korábban, a rezisztencia-szelekciós kísérletek során (V792I vagy C799F), de ezekben az esetekben a remdesivirrel szembeni érzékenység csökkenése alacsony mértékű (legfeljebb 0,29-ad részére) volt. A remdesivirrel kezelt betegeknek az RNS-függő RNS-polimerázban más olyan szubsztitúciót nem figyeltek meg, amely a remdesivirrel szembeni rezisztenciával társult volna.

A GS-US-540-5773 vizsgálatban 19, remdesivirrel kezelt beteg közül, akiknél rendelkezésre álltak a kiinduláskori és kiindulás utáni szekvenálási adatok, négy betegnél figyeltek meg szubsztitúciót a vírus RNS-függő RNS-polimerázában (nsp12). A T76I-, A526V-, A554V- és C697F-szubsztitúciók nem társultak a remdesivirrel szembeni rezisztenciával (az érzékenység legfeljebb 0,69-ad részére csökkent). Az E665K-szubsztitúció remdesivirrel szembeni érzékenységre gyakorolt hatása a replikáció hiánya miatt nem volt meghatározható.

A GS-US-540-9012 vizsgálatban 244 betegnél, akiknél rendelkezésre állnak a kiinduláskori és kiindulás utáni szekvenálási adatok, a fellépő szubsztitúciók aránya a vírus RNS-függő RNS-polimerázában hasonló volt a remdesivir- és placebocsoportban. A remdesivir-csoportban egy betegnél lépett fel szubsztitúció az RNS-függő RNS-polimerázban (A376V), mely *in vitro* azzal társult, hogy a remdesivirrel szembeni érzékenység 0,08-ad részére csökkent. A remdesivirrel kezelt betegeknek az RNS-függő RNS-polimerázban vagy a replikációs-transzkripció komplex más fehérjében nem figyeltek meg más olyan szubsztitúciót, amely a remdesivirrel szembeni rezisztenciával társult volna.

A GS-US-540-5912 vizsgálatban 60 betegnél, akiknél rendelkezésre állnak a kiinduláskori és kiindulás utáni szekvenálási adatok, 8 remdesivirrel kezelt betegnél lépett fel szubsztitúció a vírus RNS-függő RNS-polimerázban. A remdesivir-csoportban 4 betegnél lépett fel szubsztitúció az RNS-függő RNS-polimerázban (M794I, C799F vagy E136V), és a remdesivirrel szembeni csökkent *in vitro* érzékenységgel (legfeljebb 0,28-ad részére) társult. A remdesivirrel kezelt betegeknek az RNS-függő RNS-polimerázban nem mutattak ki más olyan szubsztitúciót, amely a remdesivirrel szembeni rezisztenciával társult volna.

A GS-US-540-5823 vizsgálatban azoknál a betegnél, akiknél rendelkezésre állnak a kiinduláskori és kiindulás utáni szekvenálási adatok, 23, remdesivirrel kezelt beteg közül egynél figyeltek meg szubsztitúciót a vírus RNS-függő RNS-polimerázában (A656P és G670V). Nem figyeltek meg olyan szubsztitúciót, amely a remdesivirrel szembeni rezisztenciával társult volna.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

COVID-19-fertőzésben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok

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

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat értékelt az 1. napon egyszer adott 200 mg remdesivir, majd legfeljebb 9 napon keresztül napi egyszeri 100 mg remdesivirrel történő kezelést (összesen 10 napos intravénás kezelést) azoknál a COVID-19-fertőzésben szenvedő hospitalizált felnőtteknél, akiknél az alsó légutak érintettségét figyelték meg. A vizsgálatba 1062 hospitalizált beteget vontak be. 159 beteg (15%) a betegség enyhe/közepesen súlyos formájában (15% mindkét kezelési csoportban) szenvedett és 903 beteg (85%) a betegség súlyos formájában (85% mindkét kezelési csoportban) szenvedett. Az enyhe/közepesen súlyos betegség SpO₂ > 94%

környezeti levegőn vagy percenkénti <24 légzést elérő légzésszám alapján és kiegészítő oxigén vagy gépi lélegeztető támogatás igénye nélkül meghatározva, a súlyos betegség SpO₂ ≤ 94% környezeti levegőn, ≥24 légzést elérő légzésszám alapján és oxigén vagy gépi lélegeztető támogatás igényével meghatározva. Összesen 285 beteg (26,8%) (n=131 kapott remdesivirt) kapott gépi lélegeztetést / extrakorporális membránoxigenizációt (ECMO). A betegeket 1:1 arányban randomizálták, valamint a betegség bevonáskor meghatározott súlyossága alapján stratifikálták, és a standard kezelés mellett remdesivir-kezelést (n=541) vagy placebót (n=521) kaptak.

Kiinduláskor az átlagéletkor 59 év volt, és a betegek 36%-a 65 évesnél idősebb volt. A betegek 64%-a férfi, 53%-a fehér bőrű, 21%-a fekete bőrű, 13%-a ázsiai volt. A leggyakoribb társbetegségek a következők voltak: hipertónia (51%), obesitas (45%) és 2-es típusú diabetes mellitus (31%); a társbetegségek megoszlása hasonló volt a két kezelési csoportban.

A betegek kb. 38,4%-a (208/541) részesült 10 napos kezelési rendben remdesivirrel.

Az elsődleges klinikai végpont a felépülésig eltelt idő volt a randomizációtól számított 29 napon belül. A felépülést úgy határozták meg, mint a kórházból való elbocsátás tényét (tevékenységi korlátozottsággal vagy korlátozottság nélkül és otthoni oxigénellátási igénnyel vagy a nélkül) vagy olyan hospitalizált beteget, aki már nem igényel kiegészítő oxigénkezelést és folyamatos orvosi ellátást. A felépülésig eltelt medián idő a remdesivir-csoportban 10 nap, míg a placebocsoportban 15 nap volt (a felépülési sebesség aránya: 1,29; [95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 1,12–1,49], p<0,001).

Nem volt különbség a gyógyulásig eltelt időben a bevonáskor enyhe/közepesen súlyos betegségben szenvedő betegek körében (n=159). A gyógyulásig eltelt idő mediánja 5 nap volt a remdesivir- és 7 nap a placebocsoportban (gyógyulási arány 1,10; [95%-os CI 0,8–1,53]); a javulás esélye az ordinális skálán a remdesivir-csoportban a 15. napon a placebocsoporttal összehasonlítva a következő volt: esélyhányados, 1,2; [95%-os CI 0,7–2,2, p=0,562].

A bevonáskor súlyos betegségben szenvedő betegek (n=903) körében a gyógyulás medián ideje 12 nap volt a remdesivir-csoportban, szemben a placebocsoport 19 napjával (gyógyulási sebesség aránya 1,34; [95%-os CI 1,14–1,58]; p< 0,001); az ordinális skálán a javulás esélye a remdesivir-csoportban a 15. napon a placebocsoportéhoz képest a következő volt: esélyhányados 1,6; [95%-os CI 1,3–2,0].

Összességében az ordinális skálán a javulás esélye magasabb volt a remdesivir-csoportban a 15. napon a placebocsoportéhoz képest (esélyhányados 1,6; [95%-os CI 1,3–1,9], p <0,001).

A teljes populációt tekintve a 29 napos mortalitás a remdesivir-csoportban 11,6% volt, míg a placebocsoportban 15,4% (relatív házard: 0,73; [95%-os CI 0,52–1,03]; p=0,07). A 29 napos mortalitás ordinális skálával történő *post hoc* elemzését a 7. táblázatban közöljük.

7. táblázat: 29 napos mortalitási kimenetek ordinális skálával^a a kiinduláskor – NIAID ACTT-1 vizsgálat

	Ordinális pontszám a kiinduláskor			
	5		6	
	Alacsony áramlású oxigént igényel		Magas áramlású oxigént vagy nem invazív gépi lélegeztetést igényel	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
29 napos mortalitás	4,1	12,8	21,8	20,6
Relatív házard^b (95%-os CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Nem előre meghatározott elemzés.

b A kiindulási ordinális pontszámok alcsoportjainak relatív házardjai nem rétegzett Cox-féle arányos házard modellből származnak.

A GS-US-540-5773-as vizsgálat COVID-19 súlyos formájában szenvedő betegeknél

Igazolt SARS-CoV-2-fertőzéssel, szobalevegőn $\leq 94\%$ -os oxigénszaturációval és a tüdőgyulladás radiológiai bizonyítékával rendelkező, legalább 12 éves betegek körében végzett randomizált, nyílt, multicentrikus klinikai vizsgálatban (5773-as vizsgálat) 200, remdesivirt 5 napig kapó beteget hasonlítottak össze 197, remdesivirt 10 napig kapó beteggel. Minden beteg 200 mg remdesivirt kapott az 1. napon és napi egyszer 100 mg-ot a következő napokon, valamint a szokásos kezelést. Az elsődleges végpont a 14. napi klinikai állapot volt, amelyet egy 7 pontos ordinális skálán értékelték a kórházi elbocsátástól az oxigén- és légzéstámogatás növekvő szintjén át a halálig.

A 14. napon a javulás esélye a véletlen besorolással a 10 napos remdesivir-kúrát kapó csoportba sorolt betegeknél az 5 napos kúrát kapó csoportba randomizált betegekkal összehasonlítva 0,67 (esélyhányados) volt; [95%-os CI 0,46–0,98]. Ebben a vizsgálatban statisztikailag szignifikáns egyenlőtlenségeket figyeltek meg a kiindulási klinikai állapotban. A csoportok közötti kiindulási különbségek figyelembevétele után a 14. napon a javulás esélye 0,75 volt (esélyhányados); [95%-os CI 0,51–1,12]. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a gyógyulási arányokban vagy a halálozási arányokban az 5 napos és a 10 napos csoport között, miután elvégezték a csoportok közötti kiindulási különbség szerinti illesztést. A 28. napi, bármilyen okú mortalitás 12% volt az 5 napos kezelési csoportban, illetve 14% a 10 napos kezelési csoportban.

GS-US-540-9012 vizsgálat igazolt COVID-19-ben szenvedő, a betegség progressziója szempontjából fokozott kockázatú betegek körében

Ez egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat a remdesivirrel végzett kezelés értékelésére egy járóbeteg-intézményben, 562 beteg (akik közül 8 beteg legalább 12 éves és legalább 40 kg-os testtömegű serdülő) körében, akik igazolt COVID-19-ben szenvednek, és akiknél a betegség kórházi kezeléshez vezető progressziójának legalább egy kockázati tényezője fennáll. A betegség progressziójának kockázati tényezői többek között a következők voltak: ≥ 60 éves életkor, krónikus tüdőbetegség, hipertónia, cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, diabetes mellitus, elhízás, immunkárosodott státusz, krónikus, enyhe vagy közepesen súlyos vesebetegség, krónikus májbetegség, aktuális daganat vagy sarlósejtes anaemia. Az oltott betegeket kizárták a vizsgálatból.

A remdesivirrel kezelt betegek 200 mg-ot kaptak az 1. napon, majd naponta egyszer 100 mg-ot a következő napokon, összesen 3 napig intravénásan adott terápia során. A betegeket 1:1 arányban randomizálták, és szakápolási intézményben való tartózkodás (igen/nem), életkor (<60 vs ≥ 60 év) és terület (USA vs. USA-n kívüli) szerint stratifikálták remdesivir ($n=279$) vagy placebo ($n=283$) plusz a szokásos ellátás adására.

A kiinduláskor az átlagos életkor 50 év volt (a betegek 30%-a volt 60 éves vagy idősebb); 52% volt férfi, 80% fehér bőrű, 8% fekete bőrű, 2% ázsiai, 44% spanyolajkú vagy latino; a medián testtömegindex $30,7 \text{ kg/m}^2$ volt. A leggyakoribb komorbiditás a diabetes mellitus (62%), az elhízás (56%) és a hipertónia (48%) volt. A tünetek medián időtartama (1. kvartilis; 3. kvartilis) a kezelés előtt 5 (3;6) nap, a medián vírusterhelés $6,3 \log_{10}$ kópia/ml volt a kiinduláskor. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a remdesivirrel és a placebóval kezelt csoportok között. Az opcionális biomarker-minták *post hoc* feltáró elemzése azt mutatta, hogy a betegek 14,8%-a volt szerológiai pozitív a kiinduláskor, 37,7%-uk pedig szerológiai negatív (47,5% nem járult hozzá az opcionális biomarker-mintavételhez).

Az elsődleges végpont a COVID-19-cel összefüggő hospitalizációra (meghatározása: legalább 24 óras akut ellátás) szoruló betegek aránya vagy a bármely okból 28 napon belül bekövetkező halál volt. Esemény (COVID-19-cel összefüggő hospitalizáció vagy bármely okból 28 napon belül bekövetkező halál) 2, remdesivirrel kezelt betegnél (0,7%) fordult elő, szemben az egyidejűleg placebóra randomizált 15 (5,3%) beteggel, ami a placebóval összehasonlítva 87%-os csökkenést mutatott a COVID-19-hez kapcsolódó kórházi kezelést vagy a bármely okból bekövetkező 28 napos mortalitást tekintve (relatív házard: 0,134 [95%-os CI, 0,031–0,586]; $p=0,0076$). Az abszolút kockázat csökkenése 4,6% volt (95%-os CI, 1,8%–7,5%). Nem figyeltek meg halálesetet a 28. napig. A 17 kórházi eseményből hat olyan résztvevőnél történt, akiknek ismert volt a kiindulási szerológiai státusza (szerológiai pozitív: $n=0$ a remdesivir-csoportban és $n=2$ a placebocsoportban; szerológiai

negatív: n=2 a remdesivir-csoportban és n=2 a placebocsoportban). A 17 kórházi eseményből tizenegy a placebocsoportban kiinduláskor ismeretlen szerológiai státuszú résztvevőknél történt, a remdesivir-csoportban pedig egy sem. A szerológiai státusz szerint rétegzett alcsoportokban nem lehet következtetést levonni a hatékonyságra vonatkozóan az ismert szerológiai státuszú betegek kis száma és az összességében kis eseményszám miatt.

GS-US-540-5912 vizsgálat COVID-19-fertőzésben és vesekárosodásban szenvedő betegeknél
Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat (GS-US-540-5912 vizsgálat) értékelte az 1. napon egyszer adott 200 mg remdesivir, majd 4 napon keresztül napi egyszeri 100 mg remdesivir-kezelést (összesen legfeljebb 5 napos intravénás kezelést) 243, kórházban kezelt, igazolt COVID-19-fertőzésben és vesekárosodásban szenvedő felnőttél. A vizsgálatban 90, (37%) akut vesekárosodásban szenvedő beteg (meghatározása: 50%-os emelkedés a szérumkreatinin-szintben 48 órás időszakon belül, amely ≥ 6 óráig fennmaradt a szupportív kezelés ellenére); 64 (26%), krónikus vesebetegségben szenvedő beteg (eGFR <30 ml/perc) és 89 (37%), ESRD-ben (eGFR <15 ml/perc) szenvedő, hemodialízisre szoruló beteg vett részt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták és ESRD, magas áramlású oxigén iránti igény és terület (Egyesült Államok vs. Egyesült Államokon kívül) szerint stratifikálták, és standard kezelés mellett remdesivirt (n = 163) vagy placebót (n = 80) kaptak.

A kiinduláskor az átlagos életkor 69 év volt (a betegek 62%-a 65 éves vagy idősebb volt); a betegek 57%-a férfi, 67%-a fehér bőrű, 26%-a fekete bőrű és 3%-a ázsiai volt. A leggyakoribb kiindulási kockázati tényezők a következők voltak: hypertonia (89%), diabetes mellitus (79%) és cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség (51%); a kockázati tényezők eloszlása hasonló volt a két kezelési csoport között. Összesen 45 beteg (19%) kapott magas áramlású oxigént, 144 (59%) alacsony áramlású oxigént, és 54 (22%) volt szobalevegőn a kiinduláskor; egy beteg sem volt invazív gépi lélegeztetésen. Összesen 182 beteg (75%) nem kapott vesepótló kezelést, és 31 beteg (13%) kapott korábban COVID-19 vakcinát. A vizsgálat megvalósíthatósági problémák miatt idő előtt lezárult és nem volt alkalmas az elsődleges (a bármely okból bekövetkező halál vagy invazív gépi lélegeztetés a 29. napig) és a másodlagos hatásossági végpontok értékelésére a vártnál alacsonyabb bevásztási arány miatt.

QT

A jelenlegi nem klinikai és klinikai adatok nem utalnak a QT-szakasz megnyúlásának kockázatára, ám a QT-szakasz-megnyúlást embereknél nem értékelték ki teljes mértékben.

Gyermekek és serdülők

A GS-US-540-5823 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat, amelyben a remdesivir-kezelés farmakokinetikáját és biztonságosságát értékelték COVID-19-fertőzésben szenvedő, legalább 28 nap életkorú és legalább 3 kg testtömegű gyermekeknél (n = 53). A hatásossági végpontok másodlagosak voltak és elemzésük deskriptív módon történt, ezért ezeket kellő körültekintéssel kell értelmezni. A vizsgálat még folyamatban van.

A legalább 40 kg-os testtömegű betegek az 1. napon 200 mg remdesivirt kaptak, a következő napokon pedig naponta egyszer 100 mg remdesivirt; (azaz a felnőtteknek való dózist), a ≥ 3 kg és < 40 kg közötti testtömegű betegek az 1. napon 5 mg/kg remdesivirt kaptak, a következő napokon pedig naponta egyszer 2,5 mg/kg remdesivirt. A remdesivir-expozíció medián időtartama 5 nap (tartomány: 1–10 nap) volt.

A kiinduláskor a medián életkor 7 év volt (tartomány: 0,1–17 év); 57% volt nő, a medián testtömeg 24,6 kg volt (tartomány: 4 kg-tól 192 kg-ig). Összesen 19 beteg (37%) volt elhízott (életkor szerinti BMI ≥ 95 . percentilis); 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%), illetve 4 (80%) beteg az 1., 2., 3., 4., illetve 8. kohorszban. Összesen 12 beteg (23%) volt invazív gépi lélegeztetésen (2-es pontszám egy 7 pontos ordinális skálán); 18 (34%) pedig nem invazív lélegeztetésen volt vagy nagy áramlású oxigént kapott (3-as pontszám), 10-en (19%) alacsony áramlású oxigént kaptak (4-es pontszám); 13-an (25%) pedig szobalevegőn voltak (5-ös pontszám) a kiinduláskor. A tünetek és a hospitalizáció teljes

medián időtartama (Q1; Q3) a remdesivir első adagját megelőzően 5 (3; 7) nap, illetve 1 (1; 3) nap volt.

A teljes vizsgálati populációban a klinikai állapotot tekintve +2,0 (1,0; 4,0) pontos általános medián (Q1; Q3) változást (egy 7 pontos ordinális skálán értékelve, amely halálozás [1 pont] és a kórházi elbocsátás [7 pont] közötti tartományt határoz meg) figyeltek meg a 10. napon.

A kiinduláskor ≤ 5 ponttal rendelkező betegek között a klinikai állapotban a 10. napon 2 vagy annál nagyobb pontszámú változást mutatók aránya 75,0% (39/52) volt; a gyógyulás medián időtartama (Q1; Q3) 7 (5; 16) nap volt.

Összességében a betegek 60%-át bocsátották el a 10. napra. A betegek többsége, 92%-a (49/53) a remdesivir mellett egyidejűleg legalább egy másik gyógyszert is kapott COVID-19 kezelésére, köztük immunmoduláló és gyulladáscsökkentő szereket. Három beteg halt meg a vizsgálat során.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a remdesivir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 és 5.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A remdesivir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges önkénteseken és COVID-19 betegeken vizsgálták.

Felszívódás

A remdesivir és a túlsúlyban lévő keringő metabolitja (GS-441524) farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteknél értékelték. A remdesivir felnőtteknél meghatározott adagjának intravénás alkalmazását követően a plazmabeli csúskoncentrációját az infúzió végén érte el, a dózisszinttől függetlenül, és ezt követően gyorsan csökken, körülbelül 1 óras felezési idővel. A GS-441524 a plazmabeli csúskoncentrációját 1,5–2,0 órával a 30 perces infúzió megkezdése után érte el.

Eloszlás

A remdesivir körülbelül 93%-a a humán plazmafehérjékhez kötődik (*ex vivo* adatok), 6,4–7,4% szabad frakcióval. A kötődés független a gyógyszer koncentrációjától az 1–10 μM tartományban, a remdesivir-kötődés szaturációjára vonatkozó bizonyíték nélkül. A [^{14}C]-remdesivir egyszeri 150 mg-os adagjának egészséges önkénteseknél való alkalmazását követően a [^{14}C]-radioaktivitás vér-plazma aránya körülbelül 0,68 volt 15 perccel az infúzió megkezdése után, és idővel emelkedett, amíg 5 óra után elérte az 1,0-os arányt, ami a remdesivir és metabolitjai differenciális megoszlására utal a plazmában vagy a vérésejtkomponensekben.

Biotranszformáció

A remdesivir nagymértékben a farmakológiai aktív GS-443902 nukleozidanalóg-trifoszfáttá metabolizálódik (intracellulárisan kialakulva). A metabolikus aktivációs útvonal az észterázok általi hidrolízist feltételezi, ami a GS-704277 köztes metabolit kialakulásához vezet. A májban a karboxil-észteráz-1 felel a remdesivir-metabolizmus 80%-áért, illetve a katepszin A észteráz felel a metabolizmus 10%-áért. A foszforamidát-hasítás, majd a foszforiláció az aktív trifoszfát, GS-443902 kialakulásához vezet. A foszforilált metabolitok defoszforilációja a GS-441524 nukleozidmetabolit kialakulásához vezethet, amelynek refoszforilációja nem hatékony. A remdesivirnek és/vagy metabolitjainak a decianizációja, majd az ezt követő rodanáz-mediált konverziója tiocianát anion keletkezését váltja ki. A 100 mg, illetve 200 mg remdesivir alkalmazását követően kimutatott tiocianát-szintek szignifikánsan az endogén humán plazmaszint alatt maradtak.

Elimináció

A [¹⁴C]-remdesivir egyszeri 150 mg-os iv. adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése 92% volt, amiből a visszanyerés a vizeletben 74%, míg a székletben 18% volt. A vizeletből visszanyert remdesivir-adag nagy része GS-441524 (49%), míg 10%-a remdesivir volt. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a GS-441524 legfontosabb kiválasztási útvonalát a vese-clearance képezi. A remdesivir medián terminális felezési ideje kb. 1 óra, míg a GS-441524 metabolitja 27 óra.

A remdesivir és metabolitjai farmakokinetikája COVID-19-fertőzésben szenvedő felnőtteknél

A remdesivir és metabolitjai esetében, COVID-19-fertőzésben szenvedő felnőtteknél mért farmakokinetikai expozíciót a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: A remdesivir és metabolitjainak (GS-441524 és GS-704277) farmakokinetikai paramétere^a többszörös dózis esetén, a remdesivir 100 mg-os adagjának COVID-19-betegeknél történt intravénás alkalmazását követően

Paraméterek Átlag ^b (95%-os CI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

CI=konfidenciaintervallum; ND=nem detektálható (a dózis beadását követő 24. órában)

- Populációs farmakokinetikai becslések a remdesivir 3 napon át adott 30 perces intravénás infúziójára (GS-US-540-9012 vizsgálat, n=147).
- A geometriai átlag becslései

Egyéb különleges betegcsoportok

Nem, rassz, életkor

A nem, a rassz és az életkor alapján a remdesivir-expozíció farmakokinetikai különbségeit populációs farmakokinetikai elemzéssel értékelték. A nem és a rassz nem befolyásolta a remdesivir és metabolitjai (GS-704277 és GS-441524) farmakokinetikáját. A GS-441524 metabolit esetén a farmakokinetikai expozíció mérsékelten megemelkedett a 60 éves vagy annál idősebb hospitalizált COVID-19-betegeknél, azonban ezeknél a betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Terhesség

A CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) vizsgálatban a remdesivir és metabolitjai (GS-441524 és GS-704277) esetében mért átlagos expozíció (AUC_{tau}, C_{max} és C_{tau}) hasonló volt a terhes és a fogamzóképes, de nem terhes nőknél.

Gyermekek és serdülők

Egészséges alanyok, valamint COVID-19-fertőzésben szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatokból származó összevont adatok felhasználásával kidolgozott populációs farmakokinetikai modelleket alkalmaztak a remdesivirre és keringő metabolitjaira (GS-704277 és GS-441524) vonatkozó farmakokinetikai expozíció előrejelzésére 50, ≥ 28 nap és < 18 év közötti életkorú, ≥ 3 kg testtömegű gyermek és serdülő esetében (GS-US-540-5823 vizsgálat) (9. táblázat). Ezeknél a betegeknél a beadott dózisok mellett a remdesivir-expozícióra (AUC_{tau}, C_{max} és C_{tau}) vonatkozó geometriai átlagok magasabbak voltak (44%-147%, GS-441524 (-21%-25%), GS-704277 7%-91%), mint a COVID-19-fertőzésben szenvedő felnőtt hospitalizált betegeknél. A növekedést nem tekintették klinikailag szignifikánsnak.

9. táblázat: A remdesivir egyensúlyi állapotú plazmaszintjének becsült farmakokinetikai paramétere^a a GS-441524 és a GS-704277 vizsgálatokban, COVID-19-fertőzésben szenvedő gyermek, illetve hospitalizált felnőtt betegeknel

Paraméterek Átlag ^b	Gyermek betegek					Felnőtt hospitalizált betegek (N=277)
	1. kohorsz	8. kohorsz	2. kohorsz	3. kohorsz	4. kohorsz	
	12-től a 18. életév betöltéséig és legalább 40 kg-os testtömeg esetén (N=12)	12. életév betöltéséig és legalább 40 kg-os testtömeg esetén (N=5)	28 napos kortól a 18. életév betöltéséig és legalább 20 kg, de legfeljebb 40 kg-os testtömeg esetén (N=12)	28 napos kortól a 18. életév betöltéséig és legalább 12 kg, de legfeljebb 20 kg-os testtömeg esetén (N=11)	28 napos kortól a 18. életév betöltéséig és legalább 3 kg, de legfeljebb 12 kg-os testtömeg esetén (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 A farmakokinetikai paramétereket populációs farmakokinetikai modellezéssel szimulálták a remdesivir infúzió 0,5 órás időtartama mellett

b Geometriai átlagos becsült értékek.

A hospitalizált gyermek és serdülő betegek a GS-US-540-5823 vizsgálatból származtak; a betegek az 1. napon 200 mg-ot kaptak, amit naponta egyszer adott 100 mg remdesivir követett a vizsgálat további napjain (1. és 8. kohorsz) vagy az 1. napon 5 mg/kg dózist kaptak, amit a remdesivir 2,5 mg/kg-os dózisa követett a vizsgálat további napjain (2-4. kohorsz) a kezelés összesen maximum 10 napos időtartamában.

A hospitalizált felnőtt betegek a CO-US-540-5844 vizsgálatból származtak (ami egy III. fázisú, randomizált vizsgálat, amely a remdesivir biztonságosságát és vírusellenes aktivitását elemezte súlyos COVID-19-ben szenvedő betegeknel); a betegek az 1. napon 200 mg-ot kaptak, amit naponta egyszer adott 100 mg remdesivir követett a vizsgálat további napjain (a kezelés összesen maximum 10 napos időtartamában).

Vesekárosodás

A remdesivir és metabolitjai (GS-441524 és GS-704277) és a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD) segédanyag farmakokinetikai tulajdonságait egészséges alanyoknál, enyhe (eGFR 60–89 ml/perc), mérsékelt fokú (eGFR 30–59 ml/perc), súlyos fokú (eGFR 15–29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, illetve hemodialízisben részesülő vagy nem részesülő, végstádiumú vesebetegségben (eGFR <15 ml/perc) szenvedő betegeknel vizsgálták legfeljebb 100 mg remdesivir egyszeri dózist követően (10. táblázat), valamint egy III. fázisú vizsgálatban, amelyet COVID-19-fertőzésben szenvedő, súlyosan károsodott vesefunkciójú (eGFR <30 ml/perc) betegek körében végeztek, akik az 1. napon 200 mg, ezt követően a 2–5. nap között 100 mg remdesivirt kaptak (11. táblázat).

A remdesivirre vonatkozó farmakokinetikai expozíciót nem befolyásolta a vesefunkció vagy a remdesivir alkalmazásának időzítése a dialysis szempontjából. Az expozíció a GS-704277 esetében legfeljebb 2,8-szer, a GS-441524 esetén 7,9-szer, az SBECD esetén pedig 26-szor volt magasabb a vesekárosodásban szenvedőknél a normál vesefunkciójú betegekhez képest, ami nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak a korlátozottan rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján. Nincs szükség a remdesivir dózisének módosítására vesekárosodásban szenvedő betegeknel, beleértve a dializáltakat is.

10. táblázat: Az egyszeri dózisú remdesivir és metabolitjai (GS-441524 és GS-704277) farmakokinetikai paramétereinek^a statisztikai összehasonlítása károsodott vesefunkciójú^b (enyhe, mérsékelt fokú, súlyos fokú vesekárosodás és ESRD) és normál vesefunkciójú^a felnőtteknél

GLSM arány ^c (90%CI)	60–89 ml / perc N = 10	30–59 ml / perc N = 10	15–29 ml / perc N = 10	<15 ml/perc		
				Hemodialízis előtt N = 6	Hemodialízis után N = 6	Nincs dialízis 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} (ó×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 (ó×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} (ó×ng/ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

CI = konfidenciaintervallum; GLSM = geometriai legkisebb négyzetek átlaga

- a Az expozíciót a GS-US-540-9015 vizsgálatból, egy dedikált I. fázisú vesekárosodás-vizsgálatból származó nem kompartmentális elemzés segítségével becsülték meg; legfeljebb 100 mg-os egyszeri dózisokat alkalmaztak; minden vesekárosodásban szenvedő betegre jutott egy hozzá hasonló felnőtt alany, akinek normál vesefunkciója (eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73m²) volt, azonos nemű és hasonló testtömegindexű (BMI (±20%)) és életkorú (±10 év) volt. A károsodott vesefunkciójú alanyok és a hozzájuk hasonló, normál vesefunkciójú felnőtt alanyok ugyanazt a remdesivir dózist kapták.
- b Az eGFR-t az „Étrendi módosítások vesebetegségben” egyenlet segítségével számolták ki, és ml/perc/1,73m²-ben adták meg.
- c Az arányt a teszt (károsodott vesefunkciójú alanyok) és a referencia (normál vesefunkciójú alanyok) PK-paramétereinek összehasonlításához számolták ki.
- d AUC_{0-72h} a hemodialízisben lévő alanyok esetén.

11. táblázat: A remdesivir és metabolitjai (GS-441524 és GS-704277) farmakokinetikai paramétereire^a a remdesivir (200 mg az 1. napon, ezt követően 2–5. napon napi 100 mg) iv. alkalmazását követően COVID-19-fertőzésben szenvedő és súlyosan károsodott vesefunkciójú (eGFR <30 ml/perc/1,73 m²) felnőtteknél

Paraméter Átlag ^b (percentilis, 5., 95.)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	3850 (1530; 8720)	703 (343; 1250)	378 (127; 959)
AUC _{tau} (ó×ng/ml)	2950 (1390; 8370)	15400 (7220; 27900)	1540 (767; 3880)

- a A remdesivir 5 napig alkalmazott 30 perces iv. infúziójának populációs PK becslése (GS-US-540-5912 vizsgálat, n = 90).
- b Geometriai átlag becslések.

Májkárosodás

A remdesivir és metabolitjai (GS-441524 és GS-704277) farmakokinetikai tulajdonságait egészséges alanyoknál és közepesen súlyos vagy súlyos fokú (Child-Pugh B vagy C osztály) májkárosodásban szenvedő betegeknél vizsgálták egyetlen, 100 mg-os remdesivir-dózist követően. A normális májfunkciót mutató alanyokhoz képest a remdesivir és a GS-704277 esetében észlelhető átlagos expozíciós értékek (AUC_{inf} , C_{max}) hasonlók voltak közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, és legfeljebb 2,4-szer voltak magasabbak súlyos fokú májkárosodásban; azonban az emelkedést nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Hospitalizáció

A remdesivirre vonatkozó farmakokinetikai expozíció súlyos COVID-19-tüdőgyulladásban szenvedő, kórházi kezelésben részesülő betegeknél általában a kórházi kezelésben nem részesülő betegek expozíciós tartományán belül volt. A GS-704277- és GS-441524-metabolitok szintjei enyhén emelkedtek.

Interakciók

A remdesivir gátolta a CYP3A4-et *in vitro* (lásd 4.5 pont). Fiziológiai szempontból releváns koncentrációknál (egyensúlyi állapot) a remdesivir vagy annak metabolitjai, a GS-441524 és a GS-704277, nem gátolták a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 2D6 enzimeket *in vitro*. A remdesivir nem időfüggő inhibitora a CYP450-enzimeknek *in vitro*.

A remdesivir *in vitro* indukálta a CYP1A2-t és potenciálisan a CYP3A4-et, de a CYP2B6-ot nem (lásd 4.5 pont).

In vitro adatok nem mutatják az UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 vagy 2B7 klinikailag releváns gátlását a remdesivir vagy annak metabolitjai, a GS-441524 és a GS-704277 által. A remdesivir gátolta, metabolitjai azonban nem gátolták az UGT1A1-enzimet *in vitro*.

A GS-441524 és GS-704277 esetében csak az UGT1A3-enzim esetében volt detektálható metabolizmus.

A remdesivir gátolta az OAT3-at, a MATE1-et, az OCT1-et, az OATP1B1-et és az OATP1B3-at *in vitro* (lásd 4.5 pont).

Fiziológiai szempontból releváns koncentrációknál a remdesivir és metabolitjai nem gátolták a P-gp-t és a BCRP-t *in vitro*.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológia

A remdesivir intravénás (lassú bolus) alkalmazását követően rézuszmajmokban és patkányokban rövid kezelési idő után súlyos vesetoxicitás jelentkezett. A remdesivir hím rézuszmajmokban 7 napon keresztül napi 5, 10, illetve 20 mg/ttkg-os dózisokban minden dózisszinten az átlagos karbamid-nitrogén koncentráció és az átlagos kreatininkoncentráció növekedéséhez, a vesetubulusok atrófiájához, basofiliához és cilinderek képződéséhez, valamint egy állat nem tervezett elhullásához vezetett a 20 mg/ttkg/nap dózisszinten. Patkányokban legfeljebb 4 héten keresztül történő alkalmazás napi >3 mg/ttkg-os dózisban vesekárosodásra és/vagy funkciózavarra utaló eredményekhez vezetett. A remdesivir túlsúlyban lévő keringő metabolitjára (GS-441524) vonatkozó szisztémás expozíció a humán expozíció 0,1-szerese (majmokban napi 5 mg/ttkg-os adagban), illetve 0,3-szerese (patkányokban napi 3 mg/ttkg-os adagban) volt az ajánlott humán dózis (recommended human dose, RHD) esetén, intravénás alkalmazás után.

Karcinogenezis

A remdesivir rákkeltő képességének értékelésére hosszú távú állatkísérleteket nem végeztek.

Mutagenézis

A remdesivir nem mutatott genotoxicitást teszt sorozatokban, beleértve a bakteriális mutagenitási, a humán perifériás lymphocyttal végzett kromoszómaaberrációs és *in vivo* patkány-micronucleus-teszteket is.

Reprodukciós toxicitás

Nőstény patkányoknál a corpus luteumok, az implantációs helyek és az életképes embriók számának csökkenése volt megfigyelhető, amikor a remdesivirt nőstény patkányoknál szisztémásan, intravénásan, toxikus (10 mg/ttkg/nap) adagban alkalmazták 14 nappal a párosodás előtt és a fogantatás időpontjában; a túlsúlyban lévő keringő metabolitra (GS-441524) vonatkozó expozíció a humán expozíció 1,3-szerese volt az RHD esetén. Nem figyeltek meg a nőstények reproductív képességeire (párosodás, termékenység és fogantatás) gyakorolt hatást ennél a dózisonál.

Patkányoknál és nyulaknál a remdesivir nem gyakorolt nemkívánatos hatást a magzati fejlődésre, ha vemhes állatoknál alkalmazták a remdesivir túlsúlyban lévő keringő metabolitjának (GS-441524) szisztémás expozíciós szintjén (AUC), amely a humán expozíció legfeljebb 4-szerese volt (RHD esetén).

Patkányoknál nem voltak nemkívánatos hatások a születés előtti és utáni fejlődésre a remdesivir túlsúlyban lévő keringő metabolitjának (GS-441524) szisztémás expozíciós szintjén (AUC), amely hasonló volt a humán expozícióhoz (RHD esetén).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin
sósav (pH beállításához) (E507)
nátrium-hidroxid (pH beállításához) (E524)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető, illetve kizárólag az ott említett gyógyszerekkel adható be egyidejűleg, ugyanabban az infúziós szerelékben.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üvegek

4 év

Feloldott és hígított koncentrátum oldatos infúzióhoz

A hígított remdesivir-oldat legfeljebb 25 °C-on 24 óráig, vagy hűtőszekrényben (2– 8 °C) legfeljebb 48 óráig tárolandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges tárolási előírások.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Víztiszta I-es típusú injekciós üveg elasztomer dugóval, alumínium védőkoronggal és lepattintható kupakkal.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az infúziós oldatot az alkalmazás napján, aseptikus körülmények között készítse elő. A remdesivirt meg kell szemlélni, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nincs-e elszíneződve, amennyiben az oldat és a tartály ezt lehetővé teszi. Ha ezek bármelyike megfigyelhető, az oldatot ki kell dobni, és frisset kell előkészíteni.

A remdesivirt 19 ml injekcióhoz való steril vízzel kell feloldani, és 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal kell hígítani az intravenás infúciónak 30-120 perc alatt történő beadása előtt.

A remdesivir oldatos infúzió készítése

Feloldás

Vegye ki a szükséges számú egyszer használatos injekciós üveget a tárolóból. Mindegyik injekciós üveg esetében:

- Minden injekciós üveg esetén egy megfelelő méretű fecskendő és tű segítségével, valamint 19 ml injekcióhoz való steril víz hozzáadásával aseptikusan oldja fel a remdesivir port oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, és helyezze be a tűt az injekciós üveg dugójának közepébe.
 - Dobja ki az injekciós üveget, ha a vákuum nem szívja fel az injekcióhoz való steril vizet az injekciós üvegbe.
- Csak injekcióhoz való **steril vizet** használjon a remdesivir-por feloldásához.
- Azonnal rázza az injekciós üveget – 30 másodpercen keresztül.
- Hagyja az injekciós üveg tartalmát ülepedni 2–3 percig. Víztiszta oldatot kell kapnia.
- Ha az injekciós üveg tartalma nem oldódott fel teljesen, rázza megint az üveget 30 másodpercig, majd hagyja a tartalmát ülepedni 2–3 percig. Addig ismételje ezt a műveletet, amíg az injekciós üveg tartalma teljesen feloldódik.
- Vizsgálja meg, hogy a tartály záróeleme hibáktól mentes-e és az oldat nem tartalmaz-e részecskéket.
- Feloldás után azonnal hígítsa.

Hígítás

Meg kell akadályozni a véletlen mikrobiális szennyeződést. Mivel a készítmény nem tartalmaz tartósítószerrel, illetve bakteriosztatikus anyagot, a végleges parenterális oldat előkészítéséhez aseptikus módszert kell alkalmazni. Ajánlott elkészítés után azonnal beadni, amennyiben lehetséges.

Felnőttek, gyermekek és serdülők (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)

- A 12. táblázat segítségével határozza meg, hogy mennyi 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot kell felszívni az infúziós zsákból.

12. táblázat: Javasolt hígítási utasítások — A feloldott remdesivir por oldatos infúzióhoz való koncentrátum esetében

Remdesivir-adag	A használandó 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós zsák térfogata	A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós zsákból felszívandó és előtendő mennyisége	A feloldott remdesivir kívánt mennyisége
200 mg (2 injekciós üveg)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekciós üveg)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

MEGJEGYZÉS: A 100 ml-t a súlyos folyadékcorlátozással élő, pl. ARDS- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegek számára kell fenntartani.

- Egy megfelelő méretű fecskendő és tű segítségével – a 12. táblázatnak megfelelően – szívja fel a szükséges 9 mg/ml-es nátrium-klorid mennyiségét a zsákból és öntse ki.
- Egy megfelelő méretű fecskendő segítségével szívja fel a feloldott remdesivir oldatának szükséges mennyiségét a 12. táblázatnak megfelelően. A remdesivir injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét ki kell dobni.
- Fecskendezze át a feloldott remdesivir oldatmennyiségét a kiválasztott infúziós zsákba.
- Finoman fordítsa meg a zsákot 20-szor, hogy összekeverje a zsákban lévő oldatot. Ne rázza.
- Az elkészített oldat szobahőmérsékleten (20–25 °C) 24 óráig, vagy hűtőszekrényben (2–8 °C) tárolva 48 óráig stabil.

Gyermekek és serdülők (legalább 4 hetes életkor, legalább 3 kg-os, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)

- Hígítsa tovább a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivir-koncentrátumot 0,9%-os nátrium-kloriddal 1,25 mg/ml fix koncentrációra.
- Az infúzióhoz szükséges 1,25 mg/ml remdesivir-oldat teljes szükséges infúziós térfogata a gyermekgyógyászati, testtömegalapú adagolási rendek alapján kerül kiszámításra, amely 5 mg/kg a telítő adaghoz és 2,5 mg/kg minden egyes fenntartó adaghoz.
- A gyermekgyógyászati adagoláshoz 0,9%-os nátrium-klorid kisméretű infúziós tasakjait (pl. 25, 50 vagy 100 ml-es) vagy megfelelő méretű fecskendőt kell használni. Az ajánlott adagot intravénás infúzióban, a dózistól függő teljes térfogatban kell beadni, hogy a remdesivir célkoncentrációja 1,25 mg/ml legyen.
- Az 50 ml-nél kisebb mennyiségek beadásához fecskendő használható.

Az infúzió befejezését követően alkalmazzon átmosást legalább 30 ml 9 mg/ml-es nátrium-kloriddal.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1459/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. július 03.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA (POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ VALÓ KONCENTRÁTUMHOZ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Veklury 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
remdesivir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg (5 mg/ml feloldás után) remdesivir injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrint, sósavat és nátrium-hidroxidot is tartalmaz, további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás infúzióhoz feloldás és hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1459/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

QR-kód beillesztendő www.veklury.eu

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ VALÓ KONCENTRÁTUMHOZ)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Veklury 100 mg por koncentrátumhoz
remdesivir
Intravénás infúzióhoz feloldás és hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 mg/ml feloldás után

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Veklury 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz remdesivir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ha a Veklury-t gyermeke számára írták fel, vegye figyelembe, hogy a betegtájékoztatóban szereplő összes információ az Ön gyermekének szól (ebben az esetben tekintse úgy, hogy az „Ön” megszólítás helyett az „Ön gyermeke” értendő).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Veklury és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Veklury alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Veklury-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Veklury-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Veklury és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Veklury hatóanyaga remdesivir. Ez egy vírusellenes gyógyszer, amelyet a COVID-19 kezelésére alkalmaznak.

A COVID-19-et a koronavírusnak nevezett vírus okozza. A remdesivir megakadályozza a vírus szaporodását a sejtekben, és ezáltal a vírus terjedését a szervezetben. Ez segít az Ön szervezetének, hogy leküzdje a vírusfertőzést, aminek köszönhetően hamarabb meggyógyulhat.

A Veklury-t COVID-19-fertőzés kezelésére adják:

- olyan felnőtteknek és gyermekeknek (legalább 4 hetes életkor és legalább 3 kg-os testtömeg esetén), akik tüdőgyulladásban szenvednek és légzésük segítéséhez külön oxigénkezelést igényelnek, de akiknél nincs szükség műszeres lélegeztetésre (a műszeres szó a gépi lélegeztetést jelenti, amelyre a természetes légzés segítésére vagy helyettesítésére van szükség a kezelés elején).
- olyan felnőtteknek és gyermekeknek (legalább 40 kg-os testtömeg esetén), akiknek nincs szükségük külön oxigénkezelésre légzésük segítéséhez, és akiknél fokozott a COVID-19 súlyos formájának kialakulásához vezető romlás kockázata.

2. Tudnivalók a Veklury alkalmazása előtt

Általában nem kaphat Veklury-t:

- **ha allergiás** a remdesivirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Amint lehetséges, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel**, ha ez érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Veklury alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- **ha veseproblémái vannak.** Az Ön biztonsága érdekében kezelőorvosa ellenőrizheti az állapotát, ha veseproblémái vannak.
- **ha a szervezet védekezőrendszere (immunrendszere) nem működik megfelelően.** Kezelőorvosa szorosabban követheti az Ön állapotát, ha immunrendszere nem működik megfelelően, annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés hatásos legyen,

Az infúzió utáni reakciók

A Veklury allergiás reakciókat válthat ki az infúzió alatt és után, többek között anafilaxiás reakciókat (hirtelen fellépő életveszélyes allergiás reakciókat). Allergiás reakciókat ritkán tapasztaltak. Az anafilaxiás reakciók gyakoriságát a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megbecsülni. A tünetek lehetnek:

- vérnyomás vagy pulzus változásai
- alacsony oxigénszint a vérben
- magas testhőmérséklet
- légszomj, zihálás
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma)
- kiütés
- hányinger
- hányás
- verejtékezés
- reszketés

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert**, ha e tünetek bármelyikét észleli.

A kezelés előtt és közben végzett vérvizsgálatok

Ha Önnek Veklury-t írnak fel, a kezelés megkezdése előtt vérvizsgálatokat végezhetnek Önnél. A Veklury-val kezelt betegeknél az egészségügyi szakember által meghatározott módon végezhetnek vérvizsgálatokat a kezelés ideje alatt. Ezekkel a vizsgálatokkal ellenőrzik, hogy Önnek van-e veseproblémája.

Gyermekek és serdülők

A Veklury nem alkalmazható 4 hetes életkor alatti gyermekeknél és olyan gyermekeknél, akik testtömege nem éri el a 3 kg-ot. Még nem tudunk eleget ahhoz, hogy a gyógyszert ezeknél a gyermekeknél is alkalmazzuk.

Egyéb gyógyszerek és a Veklury

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Veklury-val egyidejűleg ne szedjen klorokint vagy hidroxiklorokint.

→ **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha e gyógyszerek bármelyikét szedi.**

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával**. Nincs elegendő információ arról, hogy a Veklury biztonságosan alkalmazható a terhesség első trimeszterében. A Veklury csak abban az esetben adható, ha a kezelés lehetséges előnye meghaladja a lehetséges kockázatot az anya és a magzat szempontjából. **Beszélje meg kezelőorvosával, hogy kell-e hatékony fogamzásgátlást alkalmaznia a Veklury-kezelés alatt.**

Ha Ön szoptat, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. A Veklury nagyon kis mennyiségben átjut az emberi anyatejbe. Mivel kevés a tapasztalat a szoptatás alatt alkalmazott kezeléssel kapcsolatban, alaposan beszélje meg kezelőorvosával, hogy a Veklury-kezelés során folytassa vagy megszakítsa-e a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Veklury valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeit.

A Veklury ciklodextrint tartalmaz

Ez a gyógyszer 3 g nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrint tartalmaz 100 mg-os adagonként (6 g a kezdő adagban). Ez az összetevő *ciklodextrin emulgeálászer*, amely segít szétoszlatni a gyógyszert a szervezetben.

A Veklury nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 212 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 100 mg-os adagonként, ami a felnőttek számára ajánlott maximális napi nátriumbevitel 10,6%-ának felel meg.

3. Hogyan kell alkalmazni a Veklury-t?

A Veklury-t a gondozását végző egészségügyi szakember vagy orvos adja be, naponta egyszer, 30–120 percen keresztül vénába csepegtetve (*intravénás infúzió formájában*). A kezelés alatt gondosan figyelemmel fogják Önt kísérni.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek és gyermekeknek

	Felnőttek	Gyermekek (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)	Gyermekek (legalább 3 kg, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)
1. nap (kezdeti egyszeri adag)	200 mg	200 mg	5 mg testtömeg-kilogrammonként
2. naptól (naponta egyszer)	100 mg	100 mg	2,5 mg testtömeg-kilogrammonként

A kezelés időtartama

	Felnőttek	Gyermekek (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)	Gyermekek (legalább 3 kg, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)
Kiegészítő oxigénkezelést igénylő tüdőgyulladásban szenvedő betegek	Naponta, legalább 5 napig , de összesen legfeljebb 10 napig .	Naponta, legalább 5 napig , de összesen legfeljebb 10 napig .	Naponta, összesen legfeljebb 10 napig .
Kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő betegek, akiknél fennáll a súlyos COVID-19 kialakulásának fokozott kockázata	Naponta, 3 napon át , a COVID-19-tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül.	Naponta, 3 napon át , a COVID-19-tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül.	Nem alkalmazható.

Lásd az „*Utasítások egészségügyi szakemberek számára*”, amely részletesen ismerteti a Veklury infúzió alkalmazását.

Ha az előírtnál több vagy kevesebb Veklury-t kapott

Mivel a Veklury-t kizárólag egészségügyi szakember adja be Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat vagy túl keveset fog beadni. Ha soron kívül kapott egy adagot, vagy kimaradt egy adag, **azonnal szóljon a gondozását végző egészségügyi szakembernek vagy kezelőorvosának.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak.

Ritka mellékhatások

(1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakciók az infúzió alatt vagy után. A tünetek lehetnek:
 - Vérnyomás vagy pulzus változásai
 - Alacsony oxigénszint a vérben
 - Magas testhőmérséklet
 - Légszomj, zihálás
 - Az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma)
 - Kiütés
 - Hányinger
 - Hányás
 - Verejtékezés
 - Reszketés

Nem ismert

(A gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

- Anafilaxiás reakciók, anafilaxiás sokk (hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakciók)
A tünetek megegyeznek az allergiás reakciókéval, azonban a reakció súlyosabb és azonnali orvosi ellátást igényel.

- Normálisnál lassúbb szívverés (sinus bradycardia).

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a tünetek bármelyikét észleli.**

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A vérvizsgálatok a *transzaminázoknak* nevezett májenzimértékek emelkedését mutathatják ki.
- A vérvizsgálatok kimutathatják, hogy a vér lassabban alvad meg.

Gyakori mellékhatások

(10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Fejfájás
- Hányinger
- Kiütés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Veklury-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen/dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- **Felhasználás előtt** ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- **Feloldás után** a Veklury-t azonnal fel kell hígítani.
- **Hígítás után** a Veklury-t azonnal be kell adni. Ha szükséges, a hígított oldat zsákjai legfeljebb 25 °C-on 24 óráig, vagy hűtőszekrényben 48 óráig tárolhatók. A hígítás és a beadás között nem szabad több mint 48 órának eltelnie.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Veklury?

- **A készítmény hatóanyaga** a remdesivir. 100 mg injekciós üvegenként.
- **Egyéb összetevők:** nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrin, sósav és nátrium-hidroxid.

Milyen a Veklury külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Veklury 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz fehér vagy törtfehér vagy sárga színű por, amelyet az intravénás infúzióban történő beadás előtt fel kell oldani, majd nátrium-klorid oldattal kell hígítani. Egyszer használatos, víztiszta injekciós üvegbe töltve.

A Veklury 1 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül kiszerelésre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Gilead Sciences
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20718 36 98

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260830

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) 8 000 113700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A különböző nyelveken elérhető tájékoztatók eléréséhez olvassa be az alábbi kódot mobiltelefon segítségével.

QR kód beillesztendő www.veklury.eu

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:
További információkért olvassa el az alkalmazási előírást.

Utasítások egészségügyi szakemberek számára

Veklury 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz remdesivir

100 mg remdesivir egyszer használatos injekciós üvegenként, fehér vagy törtfehér vagy sárga színű por formájában, amelyet fel kell oldani, és hígítani kell.

A kezelés összefoglalása

A Veklury COVID-19 betegség kezelésére szolgál:

- olyan felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (4 hetes kortól, legalább 3 kg testtömeg esetén), akik kiegészítő oxigént (alacsony vagy magas áramlású oxigén vagy más nem invazív lélegeztetés a kezelés elején) igénylő tüdőgyulladásban szenvednek.
- olyan felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (legalább 40 kg-os testtömeg esetén) akik nem igényelnek kiegészítő oxigénkezelést, és akiknél fennáll a COVID-19 súlyos formájának kialakulásához vezető progresszió fokozott kockázata.

A Veklury-t összesen 25 ml, 50 ml, 100 ml vagy 250 ml 0,9%-os sóoldatban, 30–120 perces intravénás infúzióban kell beadni.

1. táblázat: Javasolt adagolás felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél

	Felnőttek	Gyermekek és serdülők (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)	Legalább 4 hetes gyermekek és serdülők (legalább 3 kg, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)
1. nap (egyszeri telítő dózis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. naptól (naponta egyszer)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

2. táblázat: A kezelés időtartama

	Felnőttek	Gyermekek és serdülők (legalább 40 kg-os testtömeg esetén)	Legalább 4 hetes gyermekek és serdülők (legalább 3 kg, de 40 kg-nál kisebb testtömeg esetén)
Kiegészítő oxigénkezelést igénylő tüdőgyulladásban szenvedő betegek	Naponta, legalább 5 napig, de legfeljebb 10 napig.	Naponta, legalább 5 napig, de legfeljebb 10 napig.	Naponta, összesen legfeljebb 10 napig.
Kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő betegek, akiknél fennáll a súlyos COVID-19 kialakulásának fokozott kockázata	Naponta, 3 napon át , a COVID-19 diagnózisának felállítását követően a lehető leghamarabb és a tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül.	Naponta, 3 napon át , a COVID-19 diagnózisának felállítását követően a lehető leghamarabb és a tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül.	Nem alkalmazható.

A port injekcióhoz való steril vízzel fel kell oldani, majd 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell hígítani aszeptikus körülmények között. A hígított oldatot azonnal be kell adni.

Klinikailag indokolt esetben a beteg vesefunkcióját meg kell határozni a remdesivir-kezelés megkezdése előtt és az alkalmazás ideje alatt is.

Figyelje a betegnél előforduló mellékhatásokat az infúzió beadásának ideje alatt és után. A mellékhatások bejelentésével kapcsolatos részletes tudnivalókat az alábbi rész tartalmazza.

A por feloldása

Minden egyszer használatos injekciós üveg esetében a port fel kell oldani, majd hígítani aszeptikus körülmények között.

- Injekciós üvegenként egy megfelelő méretű fecskendő és tű segítségével fecskendezzen be 19 ml injekcióhoz való steril vizet az injekciós üvegbe, és helyezze be a tűt az injekciós üveg dugójának közepébe.
- Így 5 mg/ml remdesivir oldatot kap.
 - Dobja ki az injekciós üveget, ha a vákuum nem szívja fel a steril vizet az injekciós üvegbe.
- Csak injekcióhoz való **steril vizet** használjon a remdesivir-por feloldásához.
- Azonnal rázza az injekciós üveget 30 másodpercen keresztül.
- Hagyja az injekciós üveg tartalmát ülepedni 2–3 percig. Víziszta oldatot kell kapnia.
- Ha az injekciós üveg tartalma nem oldódott fel teljesen, rázza megint az üveget 30 másodpercig, majd hagyja a tartalmát ülepedni 2–3 percig. Addig ismétlje ezt a műveletet, amíg az injekciós üveg tartalma teljesen feloldódik.
- Vizsgálja meg, hogy az injekciós üveg záróeleme hibáktól mentes-e.
- Az oldatot csak abban az esetben szabad felhasználni, ha víziszta, és nem tartalmaz részecskéket.
- Feloldás után azonnal hígítsa.

Hígítsa a koncentrátumot nátrium-klorid oldattal

A feloldott Veklury koncentrátumot injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) sóoldattal kell hígítani aszeptikus körülmények között.

Hígítási utasítások felnőttek, valamint legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők esetében

A 3. táblázat segítségével határozza meg, hogy mennyi 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot kell felszívni az infúziós zsákból.

3. táblázat: Hígítási utasítások

Adag	A használandó infúziós zsák mérete	Az infúziós zsákból felszívandó és kiöntendő sóoldat mennyisége	A feloldott Veklury mennyisége
200 mg (2 injekciós üveg)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekciós üveg)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Megjegyzés: A 100 ml-t a súlyos folyadékcorlátozással élő betegek számára kell fenntartani.

- Egy megfelelő méretű fecskendő és tű segítségével szívja fel a szükséges sóoldat mennyiséget az infúziós zsákból és öntse ki. Lásd 3. táblázat.
- Egy megfelelő méretű fecskendő segítségével szívja fel a szükséges feloldott Veklury oldat mennyiséget az injekciós üvegből. Lásd 3. táblázat.
- Fecskendezze át a feloldott Veklury oldatot az infúziós zsákba.
- Finoman fordítsa meg a zsákot 20-szor, hogy összekeverje a zsákban lévő oldatot. Ne rázza.
- A hígított oldatot azonnal vagy a feloldás után a lehető legrövidebb időn belül be kell adni. A hígított oldat szobahőmérsékleten (20–25 °C) 24 óráig, vagy hűtőszekrényben (2–8 °C) tárolva 48 óráig stabil.

Hígítási utasítások legalább 4 hetes, legalább 3 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében

- Hígítsa tovább a 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivir-koncentrátumot 0,9%-os nátrium-kloriddal 1,25 mg/ml fix koncentrációra.
- Az infúzióhoz szükséges 1,25 mg/ml remdesivir oldat teljes szükséges infúziós térfogata a gyermekgyógyászati testtömegalapú adagolási rendek alapján kerül kiszámításra, amely 5 mg/kg a telítő adaghoz és 2,5 mg/kg minden egyes fenntartó adaghoz.
- A gyermekgyógyászati adagoláshoz kisméretű 0,9%-os nátrium-klorid infúziós tasakokat (pl. 25, 50 vagy 100 ml-es) vagy megfelelő méretű fecskendőt kell használni. Az ajánlott adagot intravénás infúzióban, a dózistól függő teljes térfogatban kell beadni, hogy a remdesivir célkoncentrációja 1,25 mg/ml legyen.
- Az 50 ml-nél kisebb mennyiségek beadásához fecskendő használható.

Az infúzió beadása

- Olyan körülmények között alkalmazandó, amelyben lehetséges a súlyos túlérzékenységi reakciók, többek közt az anaphylaxia kezelése.
- A hígított oldatot 30–120 percen keresztül, a 4. vagy 5. táblázatban megadott sebességgel adja be.
- Az infúzió befejezését követően alkalmazzon átmosást legalább 30 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- A hígított oldatot nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg, ugyanabban az intravénás szerelékben beadni. A Veklury iv. oldatokkal és gyógyszerekkel való kompatibilitása nem ismert (kivéve a nátrium-kloridot).

4. táblázat: Az infúzió sebessége felnőtteknél, valamint legalább 40 kg-os testtömegű gyermekeknél és serdülőknél

Az infúziós zsák térfogata	Infúziós idő	Az infúzió sebessége
250 ml	30 perc	8,33 ml/perc
	60 perc	4,17 ml/perc
	120 perc	2,08 ml/perc
100 ml	30 perc	3,33 ml/perc
	60 perc	1,67 ml/perc
	120 perc	0,83 ml/perc

5. táblázat: Az infúzió sebessége legalább 4 hetes, legalább 3 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél

Az infúziós zsák térfogata	Infúziós idő	Az infúzió sebessége ^a
100 ml	30 perc	3,33 ml/perc
	60 perc	1,67 ml/perc
	120 perc	0,83 ml/perc
50 ml	30 perc	1,67 ml/perc
	60 perc	0,83 ml/perc
	120 perc	0,42 ml/perc
25 ml	30 perc	0,83 ml/perc
	60 perc	0,42 ml/perc
	120 perc	0,21 ml/perc

a Az infúzió sebességét az infúzió teljes térfogata alapján korrigálni lehet.

Monitorozza és jelentse a mellékhatásokat

- Figyelje a betegnél előforduló mellékhatásokat az infúzió beadásának ideje alatt és után a helyi szakmai gyakorlatnak megfelelően.
- Az egészségügyi szakembereket arra kéri, hogy jelentsenek minden feltételezett mellékhatást. a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

Biztosítsa a Veklury biztonságos tárolását

- **Felhasználás előtt** ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Az injekciós üvegen/dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A Veklury fehér vagy törtfehér vagy sárga színű por. A szín nem befolyásolja a készítmény stabilitását.
- **Feloldás után** a Veklury-t azonnal fel kell hígítani.
- **Hígítás után** a Veklury-t azonnal be kell adni. Ha szükséges, a hígított oldat zsákjai szobahőmérsékleten (20–25 °C) 24 óráig, vagy hűtőszekrényben (2–8 °C) 48 óráig tárolhatók. A hígítás és a beadás között nem szabad több mint 48 órának eltelnie.

A fel nem használt Veklury port, feloldott oldatot vagy hígított oldatot ne használja fel újra, és ne tegye el későbbi használatra.

Tájékoztató más nyelveken

- A különböző nyelveken elérhető tájékoztatók eléréséhez olvassa be az alábbi kódot mobiltelefon segítségével.

QR kód beillesztendő www.veklury.eu

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: