PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg remdeziviru. Po rekonštitúcii jedna injekčná liekovka obsahuje 5 mg/ml roztoku remdeziviru.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3 g sodnej soli sulfobutoxybetadexu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).
Biely až takmer biely až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Veklury je indikovaný na liečbu koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19):

- dospelým a pediatrickým pacientom (vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg) s pneumóniou vyžadujúcou suplementáciu kyslíkom (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom alebo inú neinvazívnu ventiláciu na začiatku liečby),
- dospelým a pediatrickým pacientom (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg), ktorí nepotrebujú suplementáciu kyslíkom a ktorí sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19

(pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacientov je potrebné počas podávania remdeziviru dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4).

Pacientov, ktorí dostávajú remdezivir v ambulantnom zariadení, je potrebné monitorovať podľa miestnej lekárskej praxe. Používajte v podmienkach, v ktorých je možná liečba závažných reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaxie.

Dávkovanie

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka u dospelých a pediatrických pacientov

	Podávaná formou intravenóznej infúzie		
	Dospelí	**Pediatrickí pacienti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)**	**Pediatrickí pacienti vo veku najmenej 4 týždne (s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg)**
1. deň (jednorazová úvodná dávka)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Od 2. dňa (jedenkrát denne)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabuľka 2: Trvanie liečby

	Dospelí	**Pediatrickí pacienti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)**	**Pediatrickí pacienti vo veku najmenej 4 týždne (s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg)**
Pacienti s **pneumóniou vyžadujúcou suplementáciu kyslíkom**	Denne po dobu **najmenej 5 dní, nie však viac ako 10 dní.**	Denne po dobu **najmenej 5 dní, nie však viac ako 10 dní**.	Denne po dobu **celkovo až 10 dní**.
Pacienti, ktorí **nepotrebujú suplementáciu kyslíkom a sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19**	Denne po dobu **3 dní**, začať čo najskôr po stanovení diagnózy ochorenia COVID-19 a do 7 dní od nástupu príznakov.	Denne po dobu **3 dní**, začať čo najskôr po stanovení diagnózy ochorenia COVID-19 a do 7 dní od nástupu príznakov.	Netýka sa.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov na dialýze sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru. Údaje o bezpečnosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD), ako aj údaje na základe liečby trvajúcej 5 dní sú však obmedzené (pozri časť 4.4). Pri načasovaní podávania remdeziviru sa nezohľadňuje dialýza (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A, B, C podľa Childa-Pugha) sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru (pozri časť 5.2). Údaje o bezpečnosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú však obmedzené a založené len na podaní jednej 100 mg dávky.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť remdeziviru u detí mladších ako 4 týždne a s telesnou hmotnosťou menej ako 3 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Imunokompromitovaná populácia
Bezpečnosť a účinnosť remdeziviru u imunokompromitovaných pacientov neboli doteraz stanovené. K dispozícii sú len obmedzené údaje (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Remdezivir sa podáva formou intravenóznej infúzie po rekonštitúcii a ďalšom zriedení.

Nesmie sa podávať ako intramuskulárna (i.m.) injekcia.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Tabuľka 3: Odporúčaná rýchlosť infúzie – pre rekonštituovaný a zriedený prášok na koncentrát na infúzny roztok remdeziviru u dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

Objem infúzneho vaku	Dĺžka trvania infúzie	Rýchlosť infúzie
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

Tabuľka 4: Odporúčaná rýchlosť infúzie – pre rekonštituovaný a zriedený prášok na koncentrát na infúzny roztok remdeziviru u pediatrických pacientov vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg

Objem infúzneho vaku	Dĺžka trvania infúzie	Rýchlosť infúzie[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 m,/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 Rýchlosť infúzie sa môže upraviť na základe celkového objemu podávaného infúziou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť vrátane reakcií súvisiacich s podávaním infúzie a anafylaktických reakcií

Počas podávania a po podaní remdeziviru sa pozorovali reakcie z precitlivenosti vrátane reakcií súvisiacich s podávaním infúzie a anafylaktických reakcií. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať hypotenziu, hypertenziu, tachykardiu, bradykardiu, hypoxiu, horúčku, dyspnoe, sipot pri dýchaní, angioedém, vyrážku, nauzeu, vracanie, diaforézu a triašku. Ako možnú prevenciu týchto prejavov a príznakov je možné zvážiť pomalšiu rýchlosť infúzie s maximálnou dĺžkou trvania infúzie až do 120 minút. Počas podávania a po podaní remdeziviru sledujte pacientov vzhľadom na reakcie z precitlivenosti podľa klinickej potreby. Pacientov, ktorí dostávajú remdezivir v ambulantnom zariadení, je potrebné monitorovať po podaní podľa miestnej lekárskej praxe. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti, podávanie remdeziviru sa má ihneď ukončiť a má sa začať s príslušnou liečbou.

Porucha funkcie obličiek

Ak je to klinicky vhodné, pacientom sa má stanoviť hodnota eGFR pred začatím liečby remdezivirom a počas nej. Údaje o bezpečnosti od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a s ESRD hlásené počas štúdie GS-US-540-5912 boli porovnateľné so známym profilom bezpečnosti remdeziviru. Údaje o bezpečnosti v tejto populácii pacientov sú však obmedzené. Pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a s ESRD je preto potrebné počas liečby remdezivirom pozorne monitorovať z hľadiska nežiaducich udalostí, pričom treba vziať do úvahy významne vyššiu expozíciu metabolitu GS-441524 (pozri časť 5.2).

Riziko zníženého antivírusového účinku pri súbežnom podávaní s chlórochínom alebo hydroxychlórochínom

Súbežné podávanie remdeziviru a chlórochínium-fosfátu alebo hydroxychlórochínium-sulfátu sa neodporúča na základe *in vitro* údajov dokazujúcich antagonistický účinok chlórochínu na intracelulárnu metabolickú aktiváciu a antivírusový účinok remdeziviru (pozri časti 4.5 a 5.1)

Imunokompromitovaní pacienti:

Nie je jasné, či trvanie liečby tri dni je dostatočné na odstránenie vírusu u imunokompromitovaných pacientov, u ktorých sa vyskytuje predĺžené šírenie vírusu. Existuje potenciálne riziko rozvoja rezistencie. K dispozícii sú len obmedzené údaje.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 212 mg sodíka na 100 mg dávku, čo zodpovedá 10,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Vzhľadom na antagonizmus pozorovaný *in vitro* sa súbežné použitie remdeziviru s chlórochínium-fosfátom alebo s hydroxychlórochínium-sulfátom neodporúča.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na remdezivir
V podmienkach *in vitro* je remdezivir substrátom pre esterázy v plazme a tkanive, pre enzým metabolizujúci liečivá CYP3A4 a je substrátom pre polypeptidové transportéry organických aniónov 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteínu (P-gp). GS-704277 (metabolit remdeziviru) je substrátom pre OATP1B1 a OATP1B3.

S remdezivirom sa uskutočnila štúdia liekových interakcií. V tabuľke 5 sú zhrnuté farmakokinetické účinky skúmaných liekov na remdezivir a metabolity GS-704277 a GS-441524.

Tabuľka 5: Účinok iných liekov na remdezivir a metabolity GS-704277 a GS-441524

Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
Cyklosporín 400 jedna dávka	remdezivir: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ Pri súbežnom podávaní remdeziviru s inhibítormi OATP1B1/1B3 a/alebo P-gp sa neočakávajú žiadne interakcie.	Pri súbežnom podávaní s inhibítormi OATP1B1 a OATP1B3 sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru.

Karbamazepín 300 dvakrát denne	remdezivir: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17 % Pri súbežnom podávaní remdeziviru so silnými induktormi CYP3A4 alebo inhibítormi CYP3A4 sa neočakávajú žiadne interakcie.	Pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A4 a/alebo P-gp sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru.

POZNÁMKA: Štúdia interakcií sa uskutočnila u zdravých dobrovoľníkov.

Účinky remdeziviru na iné lieky
V podmienkach *in vitro* je remdezivir inhibítorom CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3. Kým nebudú k dispozícii príslušné klinické údaje, súbežné podávanie citlivých substrátov týchto enzýmov a/alebo transportérov je potrebné zvážiť s opatrnosťou. Remdezivir indukoval CYP1A2 a potenciálne CYP3A v podmienkach *in vitro.* Súbežné podávanie remdeziviru so substrátmi CYP1A2 alebo CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom môže viesť k strate ich účinnosti.

Dexametazón je substrátom CYP3A4 a hoci remdezivir inhibuje CYP3A4, v dôsledku rýchleho klírensu remdeziviru po intravenóznom podaní pravdepodobne nebude mať významný vplyv na expozíciu dexametazónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o používaní remdeziviru u gravidných žien (menej ako 300 ukončených gravidít). K väčšine expozícií došlo v druhom, treťom alebo bližšie neurčenom trimestri a dostupné údaje nenaznačujú žiadne riziko.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri expozíciách hlavného metabolitu remdeziviru, ktoré boli približne také ako terapeutické expozície u ľudí (pozri časť 5.3).

Z dôvodu veľmi obmedzených skúseností sa remdezivir nemá používať počas prvého trimestra gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu týmto liečivom. Užívanie v druhom a treťom trimestri gravidity sa môže zvážiť.

U žien vo fertilnom veku sa má zvážiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby.

Dojčenie

Remdezivir a jeho hlavný metabolit sa po intravenóznom podaní vylučujú do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Vzhľadom na nízky prenos materským mliekom a nízku biologickú dostupnosť po perorálnom podaní sa neočakáva žiaden klinický účinok na dojča.

Keďže sú klinické skúsenosti obmedzené, rozhodnutie týkajúce sa dojčenia počas liečby sa má vykonať na základe dôkladného individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizika.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku remdeziviru na fertilitu u ľudí. Pri podávaní remdeziviru samcom potkanov sa nepozoroval účinok na párenie ani fertilitu. U samíc potkanov sa však pozorovala porucha fertility (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Predpokladá sa, že remdezivir nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou u zdravých dobrovoľníkov bola zvýšená hladina transamináz (14 %). Najčastejšou nežiaducou reakciou u pacientov s ochorením COVID-19 bola nauzea (4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 6 sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 6: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia	**Nežiaduca reakcia**
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Precitlivenosť
Neznáme	anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Neznáme	sínusová bradykardia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	zvýšené hladiny transamináz
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	predĺžený protrombínový čas
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Zriedkavé	reakcia súvisiaca s podávaním infúzie

*Hlásená po uvedení lieku na trh, zvyčajne sa normalizuje bez ďalšieho zásahu do 4 dní po poslednom podaní remdeziviru

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny transamináz
V štúdiách zahŕňajúcich zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali remdezivir, bolo zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) alebo oboch 1,25- až 2,5-násobne vyššie ako horná hranica normy (upper limit of normal, ULN) (10 %) alebo 2,5- až 5-násobne vyššie ako ULN (4 %). V klinických štúdiách u pacientov s ochorením COVID-19 bol výskyt zvýšených hladín transamináz u pacientov liečených remdezivirom podobný ako pri použití placeba alebo štandardnej starostlivosti.

Predĺžený protrombínový čas
V klinickej štúdii (NIAID ACTT-1) zahŕňajúcej pacientov s ochorením COVID-19 bol výskyt predĺženého protrombínového času alebo INR (prevažne menej ako 2-násobok ULN) v porovnaní s placebom vyšší u účastníkov, ktorí dostávali remdezivir, bez pozorovaného rozdielu vo výskyte udalostí krvácania medzi týmito dvoma skupinami. V štúdii GS-US-540-9012 bol výskyt predĺženého protrombínového času alebo INR u pacientov liečených remdezivirom podobný ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
V štúdii GS-US-540-5912 dostávalo remdezivir maximálne 5 dní 163 hospitalizovaných pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19 a akútnym poškodením obličiek, s chronickým ochorením obličiek alebo s ESRD na hemodialýze (pozri časti 4.4 a 5.2). Údaje o bezpečnosti od týchto pacientov boli porovnateľné so známym profilom bezpečnosti remdeziviru. V tej istej štúdii bol výskyt predĺženého protrombínového času alebo INR vyšší u pacientov liečených remdezivirom v porovnaní s placebom bez pozorovaného rozdielu vo výskyte udalostí krvácania medzi týmito dvoma skupinami (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia
Hodnotenie bezpečnosti remdeziviru u detí vo veku 4 týždne a starších a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg s ochorením COVID-19 je založené na údajoch z otvoreného klinického skúšania fázy 2/3 (štúdia GS-US-540-5823), do ktorého bolo zaradených 53 pacientov, ktorí boli liečení remdezivirom (pozri časť 5.1). Pozorované nežiaduce reakcie boli konzistentné s nežiaducimi reakciami pozorovanými v klinických skúšaniach remdeziviru u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liečba predávkovania remdezivirom má pozostávať zo základných podporných opatrení, ktoré zahŕňajú monitorovanie životných funkcií a sledovanie klinického stavu pacienta. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní remdezivirom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AB16

Mechanizmus účinku

Remdezivir je prekurzor na báze nukleotidu adenozínu, ktorý sa metabolizuje v bunkách hostiteľa na farmakologicky účinný metabolit nukleozid trifosfátu. Remdezivir-trifosfát pôsobí ako analóg adenozíntrifosfátu (ATP) a konkuruje prirodzenému substrátu ATP pri začleňovaní do vznikajúcich reťazcov RNA prostredníctvom SARS-CoV-2 RNA dependentnej RNA polymerázy, čo má za následok oneskorené ukončenie reťazca pri replikácii vírusovej RNA. Ako ďalší mechanizmus môže remdezivir-trifosfát tiež inhibovať syntézu vírusovej RNA po jeho začlenení sa do templátu vírusovej RNA dôsledkom prečítania vírusovou polymerázou, k čomu môže dôjsť ak sú prítomné vyššie koncentrácie nukleotidu. Keď je nukleotid remdeziviru prítomný v templáte vírusovej RNA, naruší sa účinnosť začlenenia prirodzeného komplementárneho nukleotidu, čím sa inhibuje syntéza vírusovej RNA.

Antivírusové pôsobenie

Remdezivir vykazoval v podmienkach *in vitro* účinok proti klinickému izolátu SARS-CoV-2 v primárnych ľudských bunkách epitelu dýchacích ciest s 50 % účinnou koncentráciou (EC_{50}) 9,9 nM po 48 hodinách liečby. Remdezivir inhiboval replikáciu SARS-CoV-2 v kontinuálnych líniách ľudských buniek pľúcneho epitelu Calu-3 a A549-hACE2 s hodnotami EC_{50} 280 nM po 72 hodinách liečby a 115 nM po 48 hodinách liečby. Hodnoty EC_{50} remdeziviru proti SARS-CoV-2 v bunkách Vero boli 137 nM po 24 hodinách a 750 nM po 48 hodinách po liečbe.

Antivírusové pôsobenie remdeziviru antagonizované chlórochínium-fosfátom spôsobom závislým od dávky, ak sa tieto dva lieky súbežne inkubovali v klinicky významných koncentráciách v bunkách HEp-2 infikovaných respiračným syncyciálnym vírusom (RSV). Vyššie hodnoty EC_{50} remdeziviru sa pozorovali pri zvyšujúcich sa koncentráciách chlórochínium-fosfátu. Zvyšujúce sa koncentrácie chlórochínium-fosfátu znížili tvorbu remdezivir-trifosfátu v bunkách A549-hACE2, HEp-2 a normálnych ľudských bronchiálnych epiteliálnych bunkách.

Na základe *in vitro* testovania si remdezivir zachoval podobný antivírusový účinok (hodnoty násobku zmeny EC_{50} nižšie ako 2,8-násobok hraničnej hodnoty zmeny citlivosti *in vitro*) proti klinickým izolátom variantov SARS-CoV-2 v porovnaní s izolátmi skoršej línie SARS-CoV-2 (línie A) vrátane variantov alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2), epsilon (B.1.429), zéta (P.2), jota (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37) a omikron (vrátane 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 a XBB.1.5). V prípade týchto variantov sa hodnoty násobku zmeny EC_{50} pohybovali v rozsahu 0,2 až 2,3 v porovnaní s izolátmi skoršej línie SARS-CoV-2 (línie A).

Rezistencia

V bunkovej kultúre
V bunkovej kultúre boli vyselektované izoláty SARS-CoV-2 so zníženou citlivosťou na remdezivir. Pri jednej selekcii s GS-441524, čo je materský nukleozid remdeziviru, sa objavili formy vírusu exprimujúce kombinácie aminokyselinových substitúcií na V166A, N198S, S759A, V792I, C799F a C799R v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA, čo viedlo k 2,7- až 10,4-násobnej zmene EC_{50}. Keď boli individuálne zavedené do rekombinantného vírusu divého typu mutagenézou zameranou na konkrétne miesto, pozorovala sa 1,7- až 3,5-násobne znížená citlivosť na remdezivir. Pri druhej selekcii s remdezivirom s použitím izolátu SARS-CoV-2 obsahujúceho substitúciu P323L vo vírusovej polymeráze sa vyskytla substitúcia jednej aminokyseliny na V166L. Rekombinantné vírusy so substitúciami len na P323L vykazovali 1,3-násobnú zmenu a na kombinácii P323L + V166L vykazovali 1,5-násobnú zmenu v citlivosti na remdezivir.

Profilovanie rezistencie na remdezivir v bunkovej kultúre s použitím hlodavčieho CoV, konkrétne myšieho vírusu hepatitídy, identifikovalo dve substitúcie (F476L a V553L) v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA v rezíduách konzervovaných naprieč CoV, ktoré spôsobili 5,6-násobne zníženú citlivosť na remdezivir. Zavedenie príslušných substitúcií (F480L a V557L) do SARS-CoV viedlo k 6-násobne zníženej citlivosti na remdezivir v bunkovej kultúre a k utlmenej patogenéze SARS-CoV v myšom modeli. Keď boli individuálne zavedené do rekombinantného vírusu SARS-CoV-2, každá zo zodpovedajúcich substitúcií na F480L a V557L spôsobila 2-násobne zníženú citlivosť na remdezivir.

V klinických skúšaniach
V štúdii NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) u 61 pacientov s dostupnými východiskovými a neskoršími údajmi zo sekvenovania bola miera vznikajúcich substitúcií v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA v porovnaní s placebom podobná u pacientov liečených remdezivirom.
U 2 pacientov liečených remdezivirom sa pozorovali substitúcie v RNA polymeráze závislej od RNA, ktoré boli predtým identifikované v pokusoch so selekciou rezistencie (V792I alebo C799F) a súviseli s nízkym násobkom zmeny citlivosti na remdezivir (≤ 3,4-násobok). Žiadne ďalšie substitúcie v RNA polymeráze závislej od RNA pozorované u pacientov liečených remdezivirom nesúviseli s rezistenciou na remdezivir.

V štúdii GS-US-540-5773 z 19 pacientov liečených remdezivirom, u ktorých boli dostupné východiskové a neskoršie údaje zo sekvenovania, sa u 4 pacientov pozorovali substitúcie v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA (nsp12). Substitúcie T76I, A526V, A554V a C697F nesúviseli s rezistenciou na remdezivir (≤ 1,45-násobná zmena citlivosti). Vplyv substitúcie E665K na citlivosť na remdezivir nebolo možné stanoviť z dôvodu nedostatočnej replikácie.

V štúdii GS-US-540-9012 u 244 pacientov s dostupnými východiskovými a neskoršími údajmi zo sekvenovania bola miera vznikajúcich substitúcií v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA podobná u pacientov liečených remdezivirom v porovnaní s placebom. U jedného pacienta liečeného remdezivirom vznikla jedna substitúcia v RNA polymeráze závislej od RNA (A376V), ktorá súvisela so znížením citlivosti na remdezivir *in vitro* (12,6-násobne). Žiadne ďalšie substitúcie v RNA polymeráze závislej od RNA ani v iných proteínoch replikačno-transkripčného komplexu pozorované u pacientov liečených remdezivirom nesúviseli s rezistenciou na remdezivir.

V štúdii GS-US-540-5912 sa spomedzi 60 pacientov s dostupnými východiskovými a neskoršími údajmi zo sekvenovania vyskytli substitúcie v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA u 8 pacientov liečených remdezivirom. U 4 pacientov liečených remdezivirom sa vyskytli substitúcie v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA (M794I, C799F alebo E136V), ktoré súviseli so zníženou citlivosťou na remdezivir *in vitro* (≤ 3,5-násobne). Žiadne ďalšie substitúcie v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA zistené u pacientov liečených remdezivirom nesúviseli s rezistenciou na remdezivir.

V štúdii GS-US-540-5823 sa u pacientov s dostupnými východiskovými a neskoršími údajmi zo sekvenovania pozorovali substitúcie v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA (A656P a G670V) u jedného z 23 pacientov liečených remdezivirom. Pozorované substitúcie nesúviseli s rezistenciou na remdezivir.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania u pacientov s ochorením COVID-19

Štúdia NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)
V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotil remdezivir 200 mg podávaný jedenkrát denne v 1. deň s následným podávaním remdeziviru 100 mg jedenkrát denne počas 9 dní (celkovo maximálne 10 dní intravenózne podávanej liečby) u hospitalizovaných dospelých pacientov s ochorením COVID-19 s preukázaným postihnutím dolných dýchacích ciest. Do skúšania bolo zaradených 1 062 hospitalizovaných pacientov: 159 (15 %) pacientov malo mierne/stredne závažné ochorenie (15 % v oboch liečebných skupinách) a 903 (85 %) pacientov malo závažné ochorenie (85 % v oboch liečebných skupinách). Mierne/stredne závažné ochorenie bolo definované ako SpO2 > 94 % a respiračná frekvencia < 24 dychov/minútu bez suplementácie kyslíkom; závažné ochorenie bolo definované ako SpO2 ≤ 94 % pri izbovom vzduchu, respiračná frekvencia ≥ 24 dychov/min a vyžadujúce kyslík alebo vyžadujúce mechanickú ventiláciu. Celkovo 285 pacientov (26,8 %) (n = 131 dostávalo remdezivir) bolo na mechanickej ventilácii/mimotelovej membránovej oxygenácii (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Pacienti boli pri zaradení na užívanie remdeziviru (n = 541) alebo placeba (n = 521), v oboch prípadoch s doplnenou štandardnou starostlivosťou, randomizovaní v pomere 1:1, so stratifikáciou podľa závažnosti ochorenia pri zaradení do štúdie.

Východiskový priemerný vek bol 59 rokov a 36 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. 64 % tvorili muži, 53 % boli belosi, 21 % boli černosi a 13 % boli ázijskej rasy. Najčastejšími komorbiditami boli hypertenzia (51 %), obezita (45 %) a diabetes mellitus 2. typu (31 %); distribúcia komorbidít bola medzi oboma liečebnými skupinami podobná.

Približne 38,4 % (208/541) pacientov podstúpilo 10-denný liečebný cyklus s remdezivirom.

Primárnym klinickým koncovým ukazovateľom bol čas do zotavenia v priebehu 29 dní po randomizácii definovaný ako prepustenie z nemocnice (s obmedzeniami aktivity alebo bez obmedzení aktivity a s potrebou podávania kyslíka alebo bez potreby podávania kyslíka v domácom prostredí), alebo hospitalizácia, ale bez potreby suplementácie kyslíkom, ktorá si už nevyžaduje nepretržitú lekársku starostlivosť. Medián času do zotavenia bol 10 dní v skupine s remdezivirom v porovnaní s 15 dňami v skupine s placebom (pomer rýchlosti zotavenia 1,29; [95 % IS 1,12 až 1,49], p < 0,001).

V skupine pacientov s miernym-stredne závažným ochorením pri ich zaradení (n = 159) sa nepozoroval sa žiadny rozdiel v čase do zotavenia. Medián času do zotavenia bol 5 dní v skupine s remdezivirom a 7 dní v skupine s placebom (pomer rýchlosti zotavenia 1,10; [95 % IS 0,8 až 1,53]); pravdepodobnosť zlepšenia na ordinálnej stupnici v skupine s remdezivirom na 15. deň v porovnaní so skupinou s placebom bola nasledovná: pomer pravdepodobnosti 1,2; [95 % IS 0,7 až 2,2; p = 0,562].

U pacientov so závažným ochorením pri ich zaradení (n = 903) bol medián času do zotavenia 12 dní v skupine s remdezivirom v porovnaní s 19 dňami v skupine s placebom (pomer rýchlosti zotavenia 1,34; [95 % IS 1,14 až 1,58]; p < 0,001); pravdepodobnosť zlepšenia na ordinálnej stupnici v skupine s remdezivirom na 15. deň v porovnaní so skupinou s placebom bola nasledovná: pomer pravdepodobnosti 1,6; [95 % IS 1,3 až 2,0].

Celkovo bola pravdepodobnosť zlepšenia na ordinálnej stupnici vyššia v skupine s remdezivirom na 15. deň v porovnaní so skupinou s placebom (pomer pravdepodobnosti 1,6; [95 % IS 1,3 až 1,9], p < 0,001).

29-dňová mortalita v celkovej populácii bola 11,6 % pre skupinu s remdezivirom v porovnaní s 15,4 % pre skupinu s placebom (pomer rizík 0,73; [95 % IS 0,52 až 1,03]; p = 0,07). Post-hoc analýza 29-dňovej mortality na základe ordinálnej stupnice je uvedená v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky 29-dňovej mortality na základe ordinálnej stupnice[a] vo východiskovom bode – skúšanie NIAID ACTT-1

	Skóre na ordinálnej stupnici vo východiskovom bode			
	5		**6**	
	Potreba kyslíka s nízkym prietokom		**Potreba kyslíka s vysokým prietokom alebo neinvazívnej mechanickej ventilácie**	
	Remdezivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdezivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
29-dňová mortalita	4,1	12,8	21,8	20,6
Pomer rizík[b] (95 % IS)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Nejde o vopred špecifikovanú analýzu.
b Pomery rizík pre podskupiny na základe skóre na ordinálnej stupnici vo východiskovom bode pochádzajú z nestratifikovaných Coxových modelov proporcionálnych rizík.

Štúdia GS-US-540-5773 u pacientov so závažným ochorením COVID-19
V randomizovanom, otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní (štúdia 5773) zahŕňajúcom pacientov vo veku aspoň 12 rokov s potvrdenou infekciou SARS-CoV-2, saturáciou kyslíkom ≤ 94 % pri izbovom vzduchu a rádiologickým dôkazom pneumónie sa porovnávalo 200 pacientov, ktorí dostávali remdezivir počas 5 dní, so 197 pacientmi, ktorí dostávali remdezivir počas 10 dní. Všetci pacienti dostali v 1. deň 200 mg remdeziviru a počas ďalších dní 100 mg raz denne a obdržali štandardnú starostlivosť. Primárnym koncovým ukazovateľom bol klinický stav na 14. deň vyhodnotený na základe 7-bodovej ordinálnej stupnice v rozsahu od stavu umožňujúceho prepustenie z nemocnice, cez stav vyžadujúci si zvyšovanie hladín kyslíka a ventilačnú podporu až po úmrtie.

Pravdepodobnosť zlepšenia na 14. deň u pacientov randomizovaných na 10-dňovú liečbu remdezivirom v porovnaní s pacientmi randomizovanými na 5-dňovú liečbu bola 0,67 (pomer pravdepodobnosti); [95 % IS 0,46 až 0,98]. V tejto štúdii sa pozorovala štatisticky významná nerovnováha východiskového klinického stavu. Po úprave vzhľadom na východiskové rozdiely medzi skupinami bola pravdepodobnosť zlepšenia na 14. deň 0,75 (pomer pravdepodobnosti); [95 % IS 0,51 až 1,12]). Okrem toho sa v skupinách s 5-dňovou a 10-dňovou liečbou po úprave vzhľadom na východiskové rozdiely medzi skupinami nepozorovali štatisticky významné rozdiely v rýchlosti zotavenia ani v miere mortality. 28-dňová mortalita z akejkoľvek príčiny bola 12 % v liečebnej skupine s 5-dňovou liečbou vs. 14 % v skupine s 10-dňovou liečbou.

Štúdia GS-US-540-9012 u pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19 so zvýšeným rizikom progresie ochorenia

Uskutočnilo sa randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické klinické skúšanie na vyhodnotenie liečby remdezivirom v ambulantných podmienkach u 562 pacientov vrátane 8 dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) s potvrdeným ochorením COVID-19 a aspoň jedným rizikovým faktorom pre progresiu ochorenia do stavu hospitalizácie. Rizikové faktory pre progresiu ochorenia boli: vek ≥ 60 rokov, chronické ochorenie pľúc, hypertenzia, kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárne ochorenie, diabetes mellitus, obezita, imunokompromitovaný stav, chronické mierne alebo stredne závažné ochorenie obličiek, chronické ochorenie pečene, prítomnosť rakoviny alebo kosáčikovitej anémie. Vakcinovaní pacienti boli zo štúdie vylúčení.

Pacienti liečení remdezivirom dostali 200 mg v 1. deň a 100 mg jedenkrát denne v nasledujúcich dňoch v rámci celkovo 3-dňovej intravenózne podávanej liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1, stratifikovaní podľa pobytu v kvalifikovanom ošetrovateľskom zariadení (áno/nie), veku (< 60/ ≥ 60 rokov) a regiónu (USA/mimo USA) na podávanie remdeziviru (n = 279) alebo placeba (n = 283) spolu so štandardnou starostlivosťou.

Na začiatku bol priemerný vek 50 rokov (30 % pacientov malo 60 rokov alebo viac); 52 % boli muži, 80 % boli belosi, 8 % boli černosi, 2 % boli Ázijčania, 44 % boli hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu; medián indexu telesnej hmotnosti bol 30,7 kg/m^2. Najčastejšie komorbidity boli diabetes mellitus (62 %), obezita (56 %) a hypertenzia (48 %). Medián (Q1, Q3) trvania príznakov pred liečbou bol 5 (3,6) dní; medián vírusovej záťaže na začiatku bol 6,3 $\log_{10}$ kópií/ml. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v liečebných skupinách s remdezivirom a v skupinách s placebom vyvážené. Post-hoc výskumná analýza voliteľných vzoriek na biomarkery preukázala, že 14,8 % pacientov bolo vo východiskovom bode sérologicky pozitívnych a 37,7 % bolo sérologicky negatívnych (47,5 % nesúhlasilo s voliteľným odberom na biomarkery).

Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov s hospitalizáciou súvisiacou s ochorením COVID-19 (definovanou ako najmenej 24 hodín akútnej starostlivosti) alebo 28-dňovou mortalitou z akejkoľvek príčiny. Udalosti (hospitalizácia súvisiaca s ochorením COVID-19 alebo 28-dňová mortalita z akejkoľvek príčiny) sa vyskytli u 2 (0,7 %) pacientov liečených remdezivirom v porovnaní s 15 (5,3 %) pacientmi súbežne randomizovanými na podávanie placeba, čo dokazuje zníženie hospitalizácie súvisiacej s ochorením COVID-19 alebo mortality z akejkoľvek príčiny o 87 % v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,134 [95 % IS, 0,031 až 0,586]; p = 0,0076). Absolútne riziko sa znížilo o 4,6 % (95 % IS, 1,8 % až 7,5 %). Na 28. deň sa nevyskytli žiadne úmrtia. Šesť zo 17 udalostí hospitalizácie sa vyskytlo u účastníkov so známym východiskovým sérostavom (sérologicky pozitívni: n = 0 v skupine s remdezivirom a n = 2 v skupine s placebom; sérologicky negatívni: n = 2 v skupine s remdezivirom a n = 2 v skupine s placebom). Jedenásť zo 17 udalostí hospitalizácie sa vyskytlo u účastníkov s neznámym východiskovým sérostavom v skupine s placebom a žiadna v skupine s remdezivirom. Vzhľadom na malý počet pacientov so známym sérostavom a celkové nízke miery udalostí nie je možné vyvodiť žiadny záver o účinnosti v podskupinách stratifikovaných podľa sérostavu.

Štúdia GS-US-540-5912 u pacientov s ochorením COVID-19 a poruchou funkcie obličiek

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii (štúdia GS-US-540-5912) sa hodnotil remdezivir 200 mg podávaný jedenkrát denne počas 1. dňa, po ktorom nasledoval remdezivir 100 mg podávaný jedenkrát denne počas 4 dní (celkovo maximálne 5 dní intravenózne podávanej liečby) u 243 hospitalizovaných dospelých pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19 a poruchou funkcie obličiek. Skúšanie zahŕňalo 90 pacientov (37 %) s AKI (definované ako 50 % zvýšenie sérovej hladiny kreatinínu v priebehu 48-hodinového obdobia, ktoré pretrvávalo ≥ 6 hodín napriek podpornej starostlivosti), 64 pacientov (26 %) s CKD (eGFR < 30 ml/minútu) a 89 pacientov (37 %) s ESRD (eGFR < 15 ml/minútu) vyžadujúcich hemodialýzu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1, stratifikovaní podľa ESRD, potreby kyslíka s vysokým prietokom a oblasti (USA/mimo USA) na podávanie remdeziviru (n = 163) alebo placeba (n = 80) plus štandardná starostlivosť.

Vo východiskovom bode bol priemerný vek 69 rokov (62 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších), 57 % pacientov boli muži, 67 % boli belosi, 26 % boli černosi a 3 % boli Ázijčania. Najčastejšími rizikovými faktormi vo východiskovom bode boli hypertenzia (89 %), diabetes mellitus (79 %) a kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárne ochorenie (51 %). Distribúcia rizikových faktorov medzi týmito dvomi liečebnými skupinami bola podobná. Vo východiskovom bode bolo celkovo 45 pacientov (19 %) na kyslíku s vysokým prietokom, 144 (59 %) bolo na kyslíku s nízkym prietokom a 54 (22 %) bolo na izbovom vzduchu. Žiaden pacient nebol na invazívnej mechanickej ventilácii (IMV). Celkovo 182 pacientov (75 %) nedostávalo náhradnú renálnu terapiu a 31 pacientov (13 %) dostalo vakcínu proti ochoreniu COVID-19. Štúdia sa predčasne uzavrela z dôvodu otázok realizovateľnosti a bola nedostatočná na posúdenie primárneho koncového ukazovateľa (úmrtie z akejkoľvek príčiny alebo IMV do 29. dňa) a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti pre nižší počet zaregistrovaných, ako sa očakávalo.

Interval QT

Zo súčasných predklinických a klinických údajov nevyplýva riziko predĺženia intervalu QT, ale predĺženie intervalu QT sa u ľudí úplne nehodnotilo.

Pediatrická populácia

Štúdia GS-US-540-5823 je jednoramenná, otvorená štúdia, v ktorej sa posudzovala farmakokinetika a bezpečnosť remdeziviru u pediatrických pacientov s ochorením COVID-19 vo veku najmenej 28 dní a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg (n = 53). Koncové ukazovatele účinnosti boli sekundárne a deskriptívne analyzované, a preto je potrebné interpretovať ich opatrne. Štúdia stále prebieha.

Pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg dostávali 200 mg remdeziviru v 1. deň a v nasledujúcich dňoch dostávali remdezivir 100 mg jedenkrát denne (t. j. dávku pre dospelých); pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 3 kg až < 40 kg dostávali remdezivir 5 mg/kg v 1. deň a v nasledujúcich dňoch dostávali remdezivir 2,5 mg/kg jedenkrát denne. Medián (rozsah) expozície remdeziviru bol 5 (1, 10) dní.

Východiskový medián veku bol 7 rokov (rozsah: 0,1 roka až 17 rokov); 57 % boli ženy; medián telesnej hmotnosti bol 24,6 kg (rozsah: 4 kg až 192 kg). Celkovo bolo 19 pacientov (37 %) obéznych (BMI vzhľadom na vek ≥ 95. percentil); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) a 4 (80 %) pacientov v kohortách 1, 2, 3, 4 a 8, v uvedenom poradí. Vo východiskovom bode bolo na invazívnej mechanickej ventilácii (skóre 2 na 7-bodovej ordinálnej stupnici) celkovo 12 pacientov (23 %), 18 (34 %) boli na neinvazívnej ventilácii alebo na kyslíku s vysokým prietokom (skóre 3); 10 (19 %) boli na kyslíku s nízkym prietokom (skóre 4); a 13 (25 %) boli bez podpory dýchania (skóre 5). Celkový medián (Q1, Q3) trvania príznakov pred prvou dávkou remdeziviru bol 5 (3, 7) dní a celkový medián (Q1, Q3) trvania hospitalizácie pred prvou dávkou remdeziviru bol 1 (1, 3) deň.

V celkovej populácii štúdie bola zmena mediánu (Q1, Q3) oproti východiskovému klinickému stavu (hodnotené na 7-bodovej ordinálnej stupnici v rozsahu od úmrtia [skóre 1] po prepustenie z nemocnice [skóre 7]) +2,0 (1,0; 4,0) body v 10. deň. V prípade pacientov s východiskovým skóre ≤ 5 bodov na ordinálnej stupnici bol podiel pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie klinického stavu o ≥ 2 body v 10. deň, 75,0 % (39/52); medián (Q1, Q3) času do zotavenia bol 7 (5, 16) dní.
Do 10. dňa bolo prepustených celkovo 60 % pacientov. Väčšina pacientov, 92 % (49/53), dostala na liečbu ochorenia COVID-19 aspoň 1 súbežný liek iný ako remdezivir vrátane imunomodulačných a protizápalových liekov. Traja pacienti zomreli počas štúdie.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s remdezivirom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti remdeziviru sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s ochorením COVID-19.

Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti remdeziviru a hlavného cirkulujúceho metabolitu GS-441524 sa vyhodnocovali u zdravých dospelých účastníkov. Po intravenóznom podaní remdeziviru v dávkovacom režime určenom pre dospelých sa maximálna plazmatická koncentrácia pozorovala na konci infúzie bez ohľadu na veľkosť dávky a následne rýchlo klesala s polčasom približne 1 hodina. Maximálne plazmatické koncentrácie GS-441524 sa pozorovali 1,5 až 2,0 hodiny po začiatku 30-minútovej infúzie.

Distribúcia

Približne 93 % remdeziviru sa viaže na ľudské plazmatické proteíny (údaje *ex vivo*) s voľnou frakciou v rozsahu od 6,4 % do 7,4 %. Väzba je nezávislá od koncentrácie lieku v rozsahu 1 až 10 µM, bez dôkazu saturácie naviazaného remdeziviru. Po jednorazovej dávke 150 mg [^{14}C]-remdeziviru podanej zdravým účastníkom bol pomer výskytu ^{14}C-rádioaktivity v krvi a plazme približne 0,68 po 15 minútach od začiatku infúzie, v priebehu času sa zvyšoval, až dosiahol pomer 1,0 po 5 hodinách, čo nasvedčuje rozdielnej distribúcii remdeziviru a jeho metabolitov v plazme alebo krvných bunkách.

Biotransformácia

Remdezivir sa extenzívne metabolizuje na farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu GS-443902 (vytvorený intracelulárne). Dráha metabolickej aktivácie zahŕňa hydrolýzu esterázami, ktorá vedie k tvorbe prechodného metabolitu GS-704277. V pečeni je karboxylesteráza 1 esterázou zodpovednou za 80 % metabolizmu remdeziviru a katepsín A je esterázou zodpovednou za 10 % metabolizmu remdeziviru. Fosforamidátovým štiepením s následnou fosforyláciou vznikne aktívny trifosfát GS-443902. Defosforylácia všetkých fosforylovaných metabolitov môže viesť k tvorbe nukleozidového metabolitu GS-441524, ktorý nie je efektívne opätovne fosforylovaný. Dekyanáciou remdeziviru a/alebo jeho metabolitov, po ktorej nasleduje premena sprostredkovaná rodanázou, vzniká tiokyanátový anión. Pozorovalo sa, že hladiny tiokyanátu zistené po podaní 100 mg a 200 mg remdeziviru sú významne nižšie ako endogénne hladiny v ľudskej plazme.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej 150 mg intravenóznej dávky [^{14}C]-remdeziviru bolo priemerné celkové zachytenie dávky 92 %, z toho približne 74 % v moči a 18 % v stolici. Väčšinu dávky remdeziviru zachytenej v moči predstavoval GS-441524 (49 %), kým 10 % dávky bolo zachytenej ako remdezivir. Tieto údaje nasvedčujú tomu, že vylučovanie obličkami je hlavnou dráhou eliminácie GS-441524. Medián koncového biologického polčasu remdeziviru bol približne 1 hodinu a GS-441524 približne 27 hodín.

Farmakokinetika remdeziviru a metabolitov u dospelých s ochorením COVID-19

Farmakokinetické expozície pre remdezivir a jeho metabolity u dospelých s ochorením COVID-19 sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Farmakokinetické parametre[a] remdeziviru a metabolitov (GS-441524 a GS-704277) pri viacnásobných dávkach po intravenóznom podaní remdeziviru 100 mg dospelým s ochorením COVID-19

Parametre Priemer[b] (95 % IS)	**Remdezivir**	**GS-441524**	**GS-704277**
C_{max} (ng/ml)	2 700 (2 440, 2 990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC_{tau} (ng•h/ml)	1 710 (1 480, 1 980)	2 410 (2 250, 2 580)	392 (348, 442)
C_{tau} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

IS = interval spoľahlivosti; ND = nedetegovateľné (24 hodín po podaní dávky)

a. Odhady populačnej farmakokinetiky pre 30-minútovú intravenóznu infúziu remdeziviru počas 3 dní (štúdia GS-US-540-9012, n = 147).

b. Odhady geometrického priemeru

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Pohlavie, rasa a vek

Farmakokinetické rozdiely v expozíciách remdeziviru na základe pohlavia, rasy a veku sa vyhodnocovali s použitím analýzy populačnej farmakokinetiky. Pohlavie a rasa neovplyvňovali farmakokinetiku remdeziviru ani jeho metabolitov (GS-704277 a GS-441524). Farmakokinetické expozície metabolitu GS-441524 boli mierne zvýšené u hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 vo veku ≥ 60 rokov, u týchto pacientov však nie je potrebná úprava dávky.

Gravidita

V štúdii CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) boli priemerné expozície (AUC_{tau}, C_{max} a C_{tau}) remdeziviru a jeho metabolitov (GS-441524 a GS-704277) porovnateľné medzi gravidnými a negravidnými ženami vo fertilnom veku.

Pediatrickí pacienti

Populačné farmakokinetické modely pre remdezivir a jeho cirkulujúce metabolity (GS-704277 a GS-441524), vyvinuté s použitím zlúčených údajov zo štúdií u zdravých účastníkov a u dospelých a pediatrických pacientov s ochorením COVID-19 sa použili na predpovedanie farmakokinetických expozícií u 50 pediatrických pacientov vo veku ≥ 28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 3 kg (štúdia GS-US-540-5823) (tabuľka 9). Expozície získané metódou geometrického priemeru (AUC_{tau}, C_{max} a C_{tau}) boli v podávaných dávkach u týchto pacientov pre remdezivir vyššie (44 % až 147 %), GS-441524 (-21 % až 25 %) a GS-704277 (7 % až 91 %) v porovnaní s dospelými hospitalizovanými pacientmi s ochorením COVID-19. Tieto zvýšenia sa nepovažovali za klinicky významné.

Tabuľka 9: Farmakokinetické parametre[a], odhad plazmatických hladín remdeziviru v rovnovážnom stave, GS-441524 a GS-704277 u pediatrických a dospelých hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19

Parametre Priemerná hodnota[b]	**Pediatrickí pacienti**					**Dospelí hospitalizovaní pacienti (N = 277)**
	Kohorta 1	**Kohorta 8**	**Kohorta 2**	**Kohorta 3**	**Kohorta 4**	
	12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg (N = 12)	**< 12 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg (N = 5)**	**28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 20 až < 40 kg (N = 12)**	**28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 12 až < 20 kg (N = 11)**	**28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 3 až < 12 kg (N = 10)**	
Remdezivir						
C_{max} (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC_{tau} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590

Parametre Priemerná hodnota[b]	Pediatrickí pacienti					Dospelí hospitalizovaní pacienti (N = 277)
	Kohorta 1	Kohorta 8	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4	
	12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg (N = 5)	28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 20 až < 40 kg (N = 12)	28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 12 až < 20 kg (N = 11)	28 dní až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou 3 až < 12 kg (N = 10)	
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 PK parametre boli simulované s použitím PopPK modelovania s 0,5-hodinovým trvaním infúzií remdeziviru.
b Odhady geometrického priemeru.
Pediatrickí hospitalizovaní pacienti pochádzajú zo štúdie GS-US-540-5823; pacienti dostávali 200 mg remdeziviru v 1. deň a v nasledujúcich dňoch dostávali remdezivir 100 mg jedenkrát denne (kohorta 1 a 8) alebo 5 mg/kg v 1. deň a v nasledujúcich dňoch dostávali remdezivir 2,5 mg/kg jedenkrát denne (kohorta 2 – 4), pričom liečba trvala celkovo maximálne 10 dní.
Dospelí hospitalizovaní pacienti pochádzajú zo štúdie CO-US-540-5844 (randomizovaná štúdia v 3. fáze na vyhodnotenie bezpečnosti a antivírusovej aktivity remdeziviru u pacientov so závažným ochorením COVID-19); pacienti dostávali 200 mg remdeziviru v 1. deň a v nasledujúcich dňoch dostávali remdezivir 100 mg jedenkrát denne (celkové trvanie liečby 10 dní).

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika remdeziviru a jeho metabolitov (GS-441524 a GS-704277) a pomocnej látky SBECD sa hodnotili u zdravých účastníkov, u účastníkov s miernou (eGFR 60 – 89 ml/minútu), stredne závažnou (eGFR 30 – 59 ml/minútu), závažnou (eGFR 15 – 29 ml/minútu) poruchou funkcie obličiek alebo s ESRD (eGFR < 15 ml/minútu) na hemodialýze alebo bez hemodialýzy po jednej dávke maximálne 100 mg remdeziviru (tabuľka 10) a v štúdii fázy 3 u pacientov s ochorením COVID-19 so závažne zníženou funkciou obličiek (eGFR < 30 ml/minútu) užívajúcich remdezivir 200 mg na 1. deň, po ktorom nasledovalo 100 mg od 2. dňa do 5. dňa (tabuľka 11).

Farmakokinetické expozície remdeziviru neboli ovplyvnené funkciou obličiek ani načasovaním podávania remdeziviru v období dialýzy. Expozície GS-704277, GS-441524 a SBECD boli maximálne 2,8-násobne, 7,9-násobne a 26-násobne (v uvedenom poradí) vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ako u osôb s normálnou funkciou obličiek, čo sa na základe obmedzených dostupných údajov o bezpečnosti nepovažuje za klinicky významné. U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov na dialýze sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru.

Tabuľka 10: Štatistické porovnanie farmakokinetických parametrov jednej dávky[a] remdeziviru a metabolitov (GS-441524 a GS-704277) medzi dospelými účastníkmi so zníženou funkciou obličiek[b] (mierna, stredne závažná a závažná porucha funkcie obličiek a ESRD) a dospelými účastníkmi[a] s normálnou funkciou obličiek

Pomer GLSM (90 % IS)[c]	60 – 89 ml za minútu N = 10	30 – 59 ml za minútu N = 10	15 – 29 ml za minútu N = 10	< 15 ml za minútu		
				Pred hemodialýzou N = 6	Po hemodialýze N = 6	Bez dialýzy N = 3
Remdezivir						
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)

Pomer GLSM (90 % IS)[c]	60 – 89 ml za minútu N = 10	30 – 59 ml za minútu N = 10	15 – 29 ml za minútu N = 10	< 15 ml za minútu		
				Pred hemodialýzou N = 6	Po hemodialýze N = 6	Bez dialýzy N = 3
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)

IS = interval spoľahlivosti; GLSM = geometrický priemer najmenších štvorcov

a Expozície sa odhadli pomocou nekompartmentálnej analýzy z príslušnej štúdie GS-US-540-9015 fázy 1 skúmajúcej poruchu funkcie obličiek. Podávali sa jednotlivé dávky do 100 mg. Každý účastník s poruchou funkcie obličiek mal zodpovedajúceho dospelého zaradeného účastníka s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2) rovnakého pohlavia a s podobným indexom telesnej hmotnosti (BMI (± 20 %)) a vekom (± 10 rokov). Účastníci so zníženou funkciou obličiek a zodpovedajúci dospelí účastníci s normálnou funkciou obličiek dostávali rovnakú dávku remdeziviru.

b Hodnota eGFR sa vypočítala pomocou rovnice pre zmenu diéty pri ochorení obličiek a uvádzala sa v ml/min/1,73 m^2.

c Pomer vypočítaný z porovnania FK parametrov testu (účastníci so zníženou funkciou obličiek) s referenciou (účastníci s normálnou funkciou obličiek).

d AUC_{0-72h} pre účastníkov na hemodialýze.

Tabuľka 11: Farmakokinetické parametre[a] remdeziviru a metabolitov (GS-441524 a GS-704277) po i. v. podaní remdeziviru (200 mg na 1. deň a následne 100 mg denne na 2. až 5. deň) dospelým s ochorením COVID-19 a závažne zníženou funkciou obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2)

Parameter Priemer (5., 95. percentil)	Remdezivir	GS-441524	GS-704277
C_{max} (ng/ml)	3 850 (1 530, 8 720)	703 (343, 1 250)	378 (127, 959)
AUC_{tau} (h•ng/ml)	2 950 (1 390, 8 370)	15 400 (7 220, 27 900)	1 540 (767, 3 880)

a Populačné FK odhady pre 30-minútovú i. v. infúziu remdeziviru počas 5 dní (štúdia GS-US-540-5912, n = 90).

b Odhady geometrických priemerov.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika remdeziviru a jeho metabolitov (GS-441524 a GS-704277) sa vyhodnocovala u zdravých jedincov a u osôb so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) po jednej dávke 100 mg remdeziviru. V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene boli priemerné expozície (AUC_{inf}, C_{max}) remdeziviru a GS-704277 pri stredne závažnej poruche funkcie pečene porovnateľné a pri závažnej poruche funkcie pečene až 2,4-násobne vyššie; zvýšenie sa však nepovažovalo za klinicky významné.

Hospitalizácia

Farmakokinetické expozície pre remdezivir u hospitalizovaných pacientov so závažnou pneumóniou pri ochorení COVID-19 boli vo všeobecnosti v rozsahu expozícií ako u nehospitalizovaných pacientov. Hladiny metabolitov GS-704277 a GS-441524 boli mierne zvýšené.

Interakcie
Remdezivir inhiboval CYP3A4 v podmienkach *in vitro* (pozri časť 4.5). Vo fyziologicky významných koncentráciách (v rovnovážnom stave) remdezivir ani jeho metabolity GS-441524 a GS-704277 neinhibovali CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 v podmienkach *in vitro.* Remdezivir nie je časovo závislým inhibítorom enzýmov CYP450 v podmienkach *in vitro*.

Remdezivir indukoval CYP1A2 a potenciálne CYP3A4, nie však CYP2B6 v podmienkach *in vitro* (pozri časť 4.5).

Z in vitro údajov nevyplýva klinicky významná inhibícia UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 alebo 2B7 remdezivirom ani jeho metabolitmi GS-441524 a GS-704277. Remdezivir inhiboval UGT1A1 v podmienkach *in vitro*, neplatí to však pre jeho metabolity.

Pokiaľ ide o GS-441524 a GS-704277, jediným enzýmom, pre ktorý sa detegoval metabolizmus, bol UGT1A3.

Remdezivir inhiboval OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3 v podmienkach *in vitro* (pozri časť 4.5).
Vo fyziologicky významných koncentráciách remdezivir a jeho metabolity neinhibovali P-gp a BCRP v podmienkach *in vitro.*

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Po intravenóznom podaní (pomalý bolus) remdeziviru opiciam makak rézus a potkanom sa po krátkodobej liečbe pozorovala závažná renálna toxicita. Podávanie dávok 5, 10 a 20 mg/kg/deň počas 7 dní samcom opíc makak rézus viedlo u všetkých dávok k zvýšeniu priemernej koncentrácie dusíka močoviny a zvýšeniu priemernej koncentrácie kreatinínu, renálnej tubulárnej atrofii, bazofílii, vzniku valcov v krvi a k neplánovanej smrti jedného zvieraťa na úrovni dávky 20 mg/kg/deň. U potkanov viedli dávky > 3 mg/kg/deň počas maximálne 4 týždňov k nálezom, ktoré nasvedčujú poškodeniu a/alebo dysfunkcii obličiek. Systémové expozície (AUC) hlavnému cirkulujúcemu metabolitu remdeziviru (GS-441524) boli 0,1-násobkom (opice pri dávke 5 mg/kg/deň) a 0,3-násobkom (potkany pri dávke 3 mg/kg/deň) expozície u ľudí po intravenóznom podaní pri odporúčanej dávke u človeka (recommended human dose, RHD).

Karcinogenéza

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu remdeziviru.

Mutagenéza

Remdezivir nebol genotoxický v súbore testov vrátane bakteriálnej mutagenicity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a *in vivo* mikronukleových testov u potkanov.

Reprodukčná toxicita

U samíc potkanov sa pozorovalo zníženie počtu žltých teliesok, zníženie počtu miest implantácie embrya a životaschopných embryí pri dennom intravenóznom podávaní remdeziviru v systémovej toxickej dávke (10 mg/kg/deň) 14 dní pred párením a počas počatia. Expozície hlavnému cirkulujúcemu metabolitu (GS-441524) boli 1,3-násobkom expozície u ľudí pri RHD. Táto dávka nemala žiadne účinky na reprodukčnú výkonnosť samíc (párenie, fertilita a počatie).

U potkanov a králikov remdezivir nevykazoval žiadny nežiaduci účinok na embryo-fetálny vývin pri podávaní gravidným zvieratám so systémovými expozíciami (AUC) hlavnému cirkulujúcemu metabolitu remdeziviru (GS-441524), ktoré boli 4-násobkom expozície u ľudí pri RHD.

U potkanov sa nepozorovali nežiaduce účinky na prenatálny a postnatálny vývin pri systémových expozíciách (AUC) hlavnému cirkulujúcemu metabolitu remdeziviru (GS-441524), ktoré boli podobné expozícii u ľudí pri RHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutoxybetadexu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E507)
hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať ani podávať súbežne s inými liekmi v rovnakej infúznej linke okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

4 roky

Rekonštituovaný a zriedený infúzny roztok

Zriedený infúzny roztok remdeziviru uchovávajte maximálne 24 hodín pri teplote do 25 °C alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne špeciálne upozornenia na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z priehľadného skla typu I, elastomérový uzáver a hliníková obruba s vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok sa má pripraviť v aseptických podmienkach a v rovnaký deň, ako bude podaný. Remdezivir sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje viditeľné častice a či nedošlo k zmene farby, pokiaľ to povaha roztoku a obal umožňujú. Ak sú v roztoku prítomné viditeľné častice alebo došlo k zmene farby, roztok sa má zlikvidovať a má sa pripraviť čerstvý roztok.

Remdezivir sa musí pred podaním rekonštituovať s 19 ml sterilnej vody na injekcie a zriediť v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a následne podávať intravenóznou infúziou v trvaní 30 až 120 minút.

Príprava infúzneho roztoku remdeziviru

Rekonštitúcia
Vezmite požadovaný počet jednorazových injekčných liekoviek z miesta uchovávania. Pri každej injekčnej liekovke:

- Asepticky rekonštituujte remdezivir prášok na koncentrát na infúzny roztok pridaním 19 ml sterilnej vody na injekcie pomocou injekčnej striekačky a ihly vhodnej veľkosti pre danú injekčnú liekovku a zasuňte ihlu do stredu zátky injekčnej liekovky.
  - Ak podtlak nenatiahne sterilnú vodu na injekcie do injekčnej liekovky, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Na rekonštitúciu prášku remdeziviru používajte výhradne **sterilnú vodu** na injekcie.
- Injekčnú liekovku ihneď pretrepávajte 30 sekúnd.
- Obsah injekčnej liekovky nechajte usadiť počas 2 až 3 minút. Výsledkom má byť číry roztok.
  - Ak obsah injekčnej liekovky nie je úplne rozpustený, znova injekčnú liekovku pretrepávajte 30 sekúnd a nechajte obsah usadiť počas 2 až 3 minút. Podľa potreby tento postup opakujte, kým nebude obsah injekčnej liekovky úplne rozpustený.
- Skontrolujte injekčnú liekovku a uistite sa, že jej uzáver nie je poškodený a že roztok neobsahuje viditeľné častice.
- Ihneď po rekonštitúcii vykonajte riedenie.

Riedenie
Je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k neúmyselnej mikrobiálnej kontaminácii. Keďže tento liek neobsahuje žiadnu konzervačnú ani bakteriostatickú látku, pri príprave konečného parenterálneho roztoku sa musí použiť aseptická technika. Odporúča sa podať ihneď po príprave, pokiaľ je to možné.

Dospelí a pediatrickí pacienti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)
- Pomocou tabuľky 12 stanovte objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku.

Tabuľka 12: Pokyny na odporúčané riedenie pre rekonštituovaný remdezivir prášok na koncentrát na infúzny roztok

Dávka remdeziviru	Objem infúzneho vaku roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má použiť	Objem, ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a zlikvidovať	Požadovaný objem rekonštituovaného remdeziviru
200 mg (2 injekčné liekovky)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekčná liekovka)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

POZNÁMKA: objem 100 ml sa má vyhradiť pre pacientov s prísnym obmedzením príjmu tekutín, napr. s ARDS alebo so zlyhávaním obličiek.

- Odoberte požadovaný objem roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml z vaku pomocou injekčnej striekačky a ihly vhodnej veľkosti podľa tabuľky 12 a zlikvidujte ho.
- Odoberte požadovaný objem rekonštituovaného remdeziviru pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti podľa tabuľky 12. Nepoužitý roztok, ktorý zostane v injekčnej liekovke s remdezivirom zlikvidujte.
- Preneste požadovaný objem rekonštituovaného remdeziviru do vybraného infúzneho vaku.
- Opatrne 20-krát prevráťte vak, aby sa roztok vo vaku premiešal. Nepretrepávajte.
- Pripravený roztok je stabilný 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

Pediatrickí pacienti (vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou 3 kg až menej ako 40 kg)

- Ďalej zrieďte 100 mg/20 ml (5 mg/ml) koncentrátu remdeziviru na fixnú koncentráciu 1,25 mg/ml s 0,9 % chloridom sodným.
- Celkový požadovaný infúzny objem 1,25 mg/ml infúzneho roztoku remdeziviru sa vypočíta z pediatrických dávkovacích režimov na základe telesnej hmotnosti 5 mg/kg pre úvodnú dávku a 2,5 mg/kg pre každú udržiavaciu dávku.
- Na pediatrické podávanie sa majú použiť malé infúzne vaky s 0,9 % chloridom sodným (napr. 25, 50 alebo 100 ml) alebo injekčná striekačka zodpovedajúcej veľkosti. Odporúčaná dávka sa podáva i.v. infúziou v celkovom objeme závislom od dávky, potrebnej na dosiahnutie cieľovej koncentrácie remdeziviru 1,25 mg/ml.
- Na podanie objemov < 50 ml sa môže použiť injekčná striekačka.

Po ukončení podávania infúzie prepláchnite s použitím aspoň 30 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1459/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. júl 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
    - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S INJEKČNOU LIEKOVKOU (PRÁŠOK NA KONCENTRÁT NA INFÚZNY ROZTOK)

1. NÁZOV LIEKU

Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
remdezivir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg remdeziviru (5 mg/ml po rekonštitúcii).

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sodnú soľ sulfobutoxybetadexu, kyselinu chlorovodíkovú a hydroxid sodný. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1459/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

QR kód, ktorý sa má uviesť: www.veklury.eu

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY (PRÁŠOK NA KONCENTRÁT NA INFÚZNY ROZTOK)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Veklury 100 mg prášok na koncentrát
remdezivir
Na i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 mg/ml po rekonštitúcii

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
remdezivir

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Ak bol Veklury predpísaný vášmu dieťaťu, upozorňujeme vás, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené vášmu dieťaťu (v tomto prípade, prosím, čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Veklury a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Veklury
3. Ako vám bude Veklury podaný
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Veklury
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Veklury a na čo sa používa

Liečivo v lieku Veklury je remdezivir. Ide o antivírusový liek používaný na liečbu ochorenia COVID-19.

Ochorenie COVID-19 je spôsobené vírusom nazývaným koronavírus. Veklury zabraňuje rozmnožovaniu vírusu v bunkách, a tým zastavuje množenie vírusu v tele. To pomáha vášmu telu prekonať vírusovú infekciu a rýchlejšie sa zotaviť.

Veklury sa bude podávať na liečbu ochorenia COVID-19 u:

- dospelých a detí (vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg), ktorí majú zápal pľúc a potrebujú kyslík na uľahčenie dýchania, ale ktorí nie sú na umelej ventilácii (pri ktorej sa používajú mechanické prostriedky na podporu alebo náhradu prirodzeného dýchania na začiatku liečby).
- dospelých a detí (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg), ktorí nepotrebujú kyslík na uľahčenie dýchania a sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Veklury

Veklury zvyčajne nedostanete

- **ak ste alergický** na remdezivir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

→ Ak sa vás to týka, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek Veklury, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- **ak máte problémy s obličkami.** Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vás môže na zaistenie vašej bezpečnosti sledovať,
- **ak ste imunokompromitovaný.** Váš lekár vás môže pozornejšie sledovať, ak váš imunitný systém nepracuje správne, na zabezpečenie účinku liečby.

Reakcie po infúzii

Po podaní infúzie a počas nej môže Veklury spôsobiť alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií (náhle, život ohrozujúce alergické reakcie). Alergické reakcie boli pozorované zriedkavo. Častosť výskytu anafylaktických reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov. Príznaky môžu zahŕňať:

- Zmeny krvného tlaku alebo srdcového rytmu
- Nízku hladinu kyslíka v krvi
- Vysokú teplotu
- Dýchavičnosť, sipot pri dýchaní
- Opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (angioedém)
- Vyrážku
- Nevoľnosť (nauzeu)
- Vracanie
- Potenie
- Chvenie.

→ Ak zbadáte niektorý z týchto účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Krvné vyšetrenia pred liečbou a počas nej

Ak vám bol predpísaný liek Veklury, pred začiatkom liečby vám môžu byť urobené krvné vyšetrenia. Pacientom liečeným liekom Veklury môžu byť počas liečby vykonávané krvné vyšetrenia, ktoré nariadi ich lekár. Tieto vyšetrenia slúžia na zistenie prípadných problémov s obličkami.

Deti a dospievajúci

Veklury sa nemá podávať deťom mladším ako 4 týždne ani deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 3 kg. Nie je k dispozícii dostatok informácií na to, aby sa liek mohol podávať týmto deťom.

Iné lieky a Veklury

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Neužívajte chlórochín ani hydroxychlórochín súbežne s Veklury.

→ **Ak užívate niektorý z uvedených liekov, povedzte to svojmu lekárovi.**

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť **tehotná, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.** K dispozícii nie je dostatok informácií na to, aby bolo isté, či je používanie lieku Veklury bezpečné počas prvého trimestra tehotenstva. Veklury sa má podávať iba vtedy, ak potenciálne prínosy liečby prevažujú nad potenciálnymi rizikami pre matku a nenarodené dieťa.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o potrebe používania účinnej antikoncepcie počas liečby liekom Veklury.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou. Veklury prechádza vo veľmi malých množstvách do ľudského materského mlieka. Keďže sú skúsenosti s používaním lieku počas dojčenia obmedzené, dôkladne sa porozprávajte so svojím lekárom o tom, či máte počas liečby liekom Veklury pokračovať v dojčení alebo či ho máte prerušiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Neočakáva sa, že Veklury bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá.

Veklury obsahuje cyklodextrín
Tento liek obsahuje 3 g sodnej soli sulfobutoxybetadexu v každej 100 mg dávke lieku Veklury (6 g v začiatočnej dávke). Táto pomocná látka je *cyklodextrínový emulgátor*, ktorý pomáha rozptýliť liek v tele.

Veklury obsahuje sodík
Tento liek obsahuje 212 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 100 mg jednotke dávkovania. To sa rovná 10,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako vám bude Veklury podaný

Veklury vám bude podávať zdravotná sestra alebo lekár kvapkaním do žily (intravenózna infúzia) jedenkrát denne počas 30 až 120 minút. Počas liečby budete pozorne sledovaný.

Odporúčaná dávka pre dospelých a deti

	Dospelí	**Deti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)**	**Deti vo veku najmenej 4 týždne (s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg)**
1. deň (jedna začiatočná dávka)	200 mg	200 mg	5 mg na kg telesnej hmotnosti
Od 2. dňa (jedenkrát denne)	100 mg	100 mg	2,5 mg na kg telesnej hmotnosti

Ako dlho trvá liečba

	Dospelí	**Deti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)**	**Deti vo veku najmenej 4 týždne (s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg)**
Pacienti, ktorí majú **zápal pľúc a potrebujú kyslík**	Denne po dobu **najmenej 5 dní.** Liečba sa môže predĺžiť **celkovo** na **10 dní**.	Denne po dobu **najmenej 5 dní.** Liečba sa môže predĺžiť **celkovo** na **10 dní**.	Denne po dobu **celkovo až 10 dní**.
Pacienti, ktorí **nepotrebujú kyslík** a sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19	Denne po dobu **3 dní**, začať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.	Denne po dobu **3 dní**, začať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.	Netýka sa.

Podrobné informácie o tom, ako sa podáva infúzia lieku Veklury, pozri v časti „*Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov*“.

Ak dostanete viac alebo menej Veklury, ako máte
Keďže Veklury vám bude podávať iba zdravotnícky pracovník, je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľkú alebo príliš malú dávku. Ak vám bola podaná dávka navyše alebo bola dávka vynechaná, **ihneď to povedzte svojej zdravotnej sestre alebo lekárovi.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu stať závažnými:

Zriedkavé
(môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- Alergické reakcie po infúzii alebo počas infúzie. Príznaky môžu zahŕňať:
  - Zmeny krvného tlaku alebo srdcového rytmu
  - Nízku hladinu kyslíka v krvi
  - Vysokú teplotu
  - Dýchavičnosť, sipot pri dýchaní
  - Opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (angioedém)
  - Vyrážku
  - Nevoľnosť (nauzeu)
  - Vracanie
  - Potenie
  - Chvenie

Neznáme
(častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- Anafylaktické reakcie, anafylaktický šok (náhle, život ohrozujúce alergické reakcie)

Príznaky sú rovnaké ako pri alergických reakciách, táto reakcia je však závažnejšia a vyžaduje okamžitú lekársku starostlivosť.
- Sínusová bradykardia (srdce bije pomalšie ako zvyčajne).

→ Ak zbadáte niektorý z týchto účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky
(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- V krvných vyšetreniach sa môže zistiť zvýšená hladina pečeňových enzýmov nazývaných transaminázy
- V krvných vyšetreniach sa môže zistiť, že trvá dlhšie, kým sa krv zrazí

Časté vedľajšie účinky
(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- Bolesť hlavy
- Nevoľnosť (nauzea)
- Vyrážka

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Veklury

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

- **Pred použitím** nevyžaduje tento liek žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- **Po rekonštitúcii** sa má Veklury ihneď zriediť.
  - **Po zriedení** sa má Veklury ihneď použiť. Podľa potreby možno vaky so zriedeným roztokom uchovávať maximálne 24 hodín pri izbovej teplote do 25 °C alebo maximálne 48 hodín v chladničke. Medzi zriedením a podaním lieku nesmie uplynúť viac ako 48 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Veklury obsahuje
- **Liečivo** je remdezivir. Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg.
- **Ďalšie zložky** sú: sodná soľ sulfobutoxybetadexu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Veklury a obsah balenia
Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok je biely, takmer biely až žltý prášok, ktorý sa má pred podaním intravenóznou infúziou rekonštituovať a potom zriediť v roztoku chloridu sodného. Dodáva sa v jednorazovej priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke.

Veklury je dostupný v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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) 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Naskenujte nasledovný kód pomocou mobilného zariadenia, aby ste získali **tieto informácie v rôznych jazykoch.**

QR kód, ktorý sa má uviesť: www.veklury.eu

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.
Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov

Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
remdezivir

Jedna jednorazová injekčná liekovka obsahuje 100 mg remdeziviru vo forme bieleho až takmer bieleho až žltého prášku na rekonštitúciu a riedenie.

Súhrn liečby

Veklury sa používa na liečbu ochorenia COVID-19 u:

- dospelých a pediatrických pacientov (vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg) so zápalom pľúc, ktorí potrebujú dodávanie kyslíka (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom alebo inú neinvazívnu ventiláciu na začiatku liečby)
- dospelých a pediatrických pacientov (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg), ktorí nepotrebujú dodávanie kyslíka a ktorí sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19.

Veklury sa má podávať intravenóznou infúziou v celkovom objeme 25 ml, 50 ml, 100 ml alebo 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného počas 30 až 120 minút.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka u dospelých a pediatrických pacientov

	Dospelí	**Pediatrickí pacienti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)**	**Pediatrickí pacienti vo veku najmenej 4 týždne (s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg)**
1. deň (jednorazová úvodná dávka)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Od 2. dňa (jedenkrát denne)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabuľka 2: Trvanie liečby

	Dospelí	**Pediatrickí pacienti (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)**	**Pediatrickí pacienti vo veku najmenej 4 týždne (s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg)**
Pacienti s **pneumóniou vyžadujúcou suplementáciu kyslíkom**	Denne po dobu **najmenej 5 dní, nie však viac ako 10 dní.**	Denne po dobu **najmenej 5 dní, nie však viac ako 10 dní**.	Denne po dobu **celkovo až 10 dní**.
Pacienti, ktorí **nepotrebujú suplementáciu kyslíkom a sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19**	Denne po dobu **3 dní**, začať čo najskôr po stanovení diagnózy ochorenia COVID-19 a do 7 dní od nástupu príznakov.	Denne po dobu **3 dní**, začať čo najskôr po stanovení diagnózy ochorenia COVID-19 a do 7 dní od nástupu príznakov.	Netýka sa.

Prášok sa musí rekonštituovať sterilnou vodou na injekcie a následne zriediť roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) v aseptických podmienkach. Zriedený roztok podajte ihneď.

Pred začiatkom liečby remdezivirom a počas nej sa má podľa klinickej potreby u pacientov stanoviť funkcia obličiek.

Počas infúzie a po nej monitorujte pacienta z hľadiska výskytu vedľajších účinkov. Podrobnosti o hlásení vedľajších účinkov nájdete nižšie.

<u>Rekonštitúcia prášku</u>

Pri každej jednorazovej injekčnej liekovke sa prášok musí rekonštituovať a následne zriediť v aseptických podmienkach.

- Pridajte do injekčnej liekovky 19 ml sterilnej vody na injekcie pomocou injekčnej striekačky a ihly vhodnej veľkosti pre danú injekčnú liekovku a zasuňte ihlu do stredu zátky injekčnej liekovky.
- Tým vznikne roztok s koncentráciou 5 mg/ml remdeziviru.
  - Ak podtlak nenatiahne sterilnú vodu na injekcie do injekčnej liekovky, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Na rekonštitúciu prášku remdeziviru používajte výhradne **sterilnú vodu** na injekcie.
- Injekčnú liekovku ihneď pretrepávajte 30 sekúnd.
- Obsah injekčnej liekovky nechajte usadiť počas 2 až 3 minút. Výsledkom má byť číry roztok.
  - Ak obsah injekčnej liekovky nie je úplne rozpustený, znova injekčnú liekovku pretrepávajte 30 sekúnd a nechajte obsah usadiť počas 2 až 3 minút. Podľa potreby tento postup opakujte, kým nebude obsah injekčnej liekovky úplne rozpustený.
- Skontrolujte injekčnú liekovku a uistite sa, že jej uzáver nie je poškodený.
- Roztok sa má použiť iba vtedy, ak je číry a neobsahuje viditeľné častice.
- Ihneď po rekonštitúcii vykonajte riedenie.

<u>Zriedenie koncentrátu roztokom chloridu sodného</u>

Rekonštituovaný liek Veklury sa musí zriediť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) v aseptických podmienkach.

Pokyny týkajúce sa riedenia pre dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg

Pomocou tabuľky 3 stanovte objem roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku.

Tabuľka 3: Pokyny na riedenie

Dávka	Veľkosť infúzneho vaku, ktorý sa má použiť	Objem roztoku chloridu sodného, ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku a zlikvidovať	Objem rekonštituovaného lieku Veklury
200 mg (2 injekčné liekovky)	250 ml	**40 ml**	2 × 20 ml
	100 ml	**40 ml**	2 × 20 ml
100 mg (1 injekčná liekovka)	250 ml	**20 ml**	20 ml
	100 ml	**20 ml**	20 ml

Poznámka: objem 100 ml sa má použiť len v prípade pacientov s prísnymi obmedzeniami príjmu tekutín.

- Odoberte požadovaný objem roztoku chloridu sodného z infúzneho vaku pomocou injekčnej striekačky a ihly vhodnej veľkosti a zlikvidujte ho. Pozri tabuľku 3.
- Odoberte požadovaný objem rekonštituovaného lieku Veklury z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti. Pozri tabuľku 3.
- Preneste rekonštituovaný liek Veklury do infúzneho vaku.
- Opatrne 20-krát prevráťte vak, aby sa roztok vo vaku premiešal. Nepretrepávajte.
- Zriedený roztok podajte ihneď alebo čo najskôr po príprave. Zriedený roztok je stabilný 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

Pokyny na riedenie pre pediatrických pacientov vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg

- Ďalej zrieďte 100 mg/20 ml (5 mg/ml) koncentrátu remdeziviru na fixnú koncentráciu 1,25 mg/ml s 0,9 % chloridom sodným.
- Celkový požadovaný infúzny objem 1,25 mg/ml infúzneho roztoku remdeziviru sa vypočíta z pediatrických dávkovacích režimov na základe telesnej hmotnosti 5 mg/kg pre úvodnú dávku a 2,5 mg/kg pre každú udržiavaciu dávku.
- Na pediatrické dávkovanie sa majú použiť malé infúzne vaky s 0,9 % chloridom sodným (napr. 25, 50 alebo 100 ml) alebo injekčná striekačka zodpovedajúcej veľkosti. Odporúčaná dávka sa podáva i.v. infúziou v celkovom objeme závislom od dávky, potrebnej na dosiahnutie cieľovej koncentrácie remdeziviru 1,25 mg/ml.
- Na podanie objemov < 50 ml sa môže použiť injekčná striekačka.

<u>Podanie infúzie</u>

- Používajte v podmienkach, v ktorých je možná liečba závažných reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaxie.
- Podávajte zriedený roztok počas 30 až 120 minút s rýchlosťou infúzie podľa tabuľky 4 alebo tabuľky 5.
- Po ukončení podávania infúzie prepláchnite s použitím aspoň 30 ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml.
- Zriedený roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnymi inými liekmi cez rovnakú intravenóznu linku. Kompatibilita lieku Veklury s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými ako chlorid sodný nie je známa.

Tabuľka 4: Rýchlosť infúzie u dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac

Objem infúzneho vaku	Dĺžka trvania infúzie	Rýchlosť infúzie
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

Tabuľka 5: Rýchlosť infúzie u pediatrických pacientov vo veku najmenej 4 týždne a s telesnou hmotnosťou najmenej 3 kg, ale menej ako 40 kg

Objem infúzneho vaku	Dĺžka trvania infúzie	Rýchlosť infúzie[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 Rýchlosť infúzie sa môže upraviť na základe celkového objemu podávaného infúziou.

Monitorovanie a hlásenie vedľajších účinkov

- Počas infúzie a po nej monitorujte pacienta z hľadiska výskytu vedľajších účinkov podľa miestnej lekárskej praxe.
- Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Bezpečné uchovávanie lieku Veklury

- **Pred použitím** nevyžaduje tento liek žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Nepoužívajte liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na injekčných liekovkách/škatuliach po skratke EXP.
- Prášok lieku Veklury je biely až takmer biely až žltý. Farba nemá vplyv na stabilitu lieku.
- **Po rekonštitúcii** sa má liek Veklury ihneď zriediť.
- **Po zriedení** sa liek Veklury má podať ihneď. Podľa potreby možno vaky so zriedeným roztokom uchovávať maximálne 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) alebo maximálne 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C). Medzi riedením a podaním nesmie uplynúť viac ako 48 hodín.

Nepoužitý prášok, rekonštituovaný roztok ani zriedený roztok lieku Veklury nepoužívajte opakovane ani ďalej neuchovávajte.

Informácie v iných jazykoch

- Naskenujte nasledovný kód pomocou mobilného zariadenia, aby ste získali informácie v rôznych jazykoch.

QR kód, ktorý sa má uviesť: www.veklury.eu

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .