

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg. Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje roztok remdesiviru o koncentraci 5 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 3 g sodné soli sulfobutoxybetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).
Bílý až bělavý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Veklury je indikován k léčbě onemocnění koronavirem (covid-19) u:

- dospělých a pediatrických pacientů (ve věku nejméně 4 týdny s tělesnou hmotností nejméně 3 kg) s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby),
- dospělých a pediatrických pacientů (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19 (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienty je nutné během podávání remdesiviru monitorovat (viz bod 4.4).

Pacienti léčení remdesivirem ambulantně mají být monitorováni v souladu s lokálními lékařskými postupy. Používejte za podmínek, kdy je možná léčba závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe.

Dávkování

Tabulka 1: Doporučená dávka u dospělých a pediatrických pacientů

	Podávaná intravenózní infuzí		
	Dospělí	Pediatrickí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)	Pediatrickí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)
1. den (jednorázová úvodní dávka)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. den a dále (jednou denně)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabulka 2: Délka léčby

	Dospělí	Pediatrickí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)	Pediatrickí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)
Pacienti s pnemonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii	Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů.	Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů.	Denně po dobu celkem až 10 dnů.
Pacienti, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progrese do závažného onemocnění covid-19	Denně po dobu 3 dnů, zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění covid-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků.	Denně po dobu 3 dnů, zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění covid-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků.	Neuplatňuje se.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky remdesiviru (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, není nutná žádná úprava dávky remdesiviru. Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stadiem renálního onemocnění (ESRD) jsou však omezené (viz bod 4.4) a založené na 5denní léčbě.

Načasování podávání remdesiviru nezávisí na dialýze (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh A, B, C) není nutná žádná úprava dávky remdesiviru (viz bod 5.2). Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou však omezené a založené pouze na podání jednorázové 100mg dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost remdesiviru u dětí ve věku do 4 týdnů a s tělesnou hmotností nižší než 3 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Imunokompromitovaní pacienti

Bezpečnost a účinnost remdesiviru u imunokompromitovaných pacientů nebyly dosud stanoveny. K dispozici jsou pouze omezené údaje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Remdesivir je určen k intravenóznímu podání infuzí po rekonstituci a dalším naředění.

Nepodávejte jako intramuskulární injekci.

Pokyny k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před podáním viz v bod 6.6.

Tabulka 3: Doporučená rychlost infuze roztoku remdesiviru získaného rekonstitucí a ředěním prášku pro koncentrát pro infuzní roztok u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Objem infuzního vaku	Doba trvání infuze	Rychlost infuze
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

Tabulka 4: Doporučená rychlost infuze roztoku remdesiviru získaného rekonstitucí a ředěním prášku pro koncentrát pro infuzní roztok u pediatrických pacientů ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg

Objem infuzního vaku	Doba infuze	Rychlost infuze ^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 Rychlost infuze lze upravit podle jejího celkového objemu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita včetně reakcí anafylaktických a na infuzi

Během podání remdesiviru a po něm byly pozorovány hypersenzitivní reakce – zahrnující reakce na infuzi a anafylaktické reakce. Možnými známkami a příznaky jsou hypotenze, hypertenze, tachykardie, bradykardie, hypoxie, horečka, dušnost, sípání, angioedém, vyrážka, nauzea, zvracení, diaforéza a třes. Jako prevenci těchto potíží lze zvážit pomalejší rychlost infuze (max. doba infuze až 120 minut). Podle klinické potřeby sledujte pacienty s ohledem na hypersenzitivní reakce během a po podání remdesiviru. Pacienti léčení remdesivirem ambulantně mají být monitorováni v souladu s lokálními lékařskými postupy. Pokud se objeví známky a příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce, podávání remdesiviru okamžitě přerušte a zahajte odpovídající léčbu.

Porucha funkce ledvin

Pokud je to klinicky vhodné, je u pacientů třeba stanovit hodnotu eGFR před prvním podáním remdesiviru i během jeho podávání. Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a ESRD hlášené během studie GS-US-540-5912 byly srovnatelné se známým bezpečnostním profilem

remdesiviru. U této populace pacientů však existují omezené údaje o bezpečnosti. S ohledem na výrazně vyšší expozici metabolitu GS-441524 mají být pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin a ESRD pečlivě sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích účinků během léčby remdesivirem (viz bod 5.2).

Riziko snížení antivirové aktivity při současném podávání s chlorochinem nebo hydroxychlorochinem

Současné podávání remdesiviru s chlorochin-fosfátem nebo hydroxychlorochin-sulfátem se nedoporučuje vzhledem k údajům *in vitro* ukazujícím na antagonistický účinek chlorochinu na aktivaci intracelulárního metabolismu a antivirovou aktivitu remdesiviru (viz body 4.5 a 5.1)

Imunokompromitovaní pacienti:

Není jasné, zda léčba v trvání 3 dnů je dostatečná k tomu, aby byli viru zbaveni imunokompromitovaní pacienti, u kterých dochází k prodlouženému vylučování viru. Existuje zde potenciální riziko vývoje rezistence. K dispozici jsou pouze omezené údaje.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 212 mg sodíku v jedné 100mg dávce, což odpovídá 10,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Vzhledem k antagonismu pozorovanému *in vitro* se nedoporučuje současné použití remdesiviru s chlorochin-fosfátem nebo hydroxychlorochin-sulfátem.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na remdesivir

Remdesivir je *in vitro* substrátem pro plazmatické a tkáňové esterázy, enzymy cytochromu CYP3A4 metabolizující léčiva, a je také substrátem pro polypeptidové transportéry organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteinu (P-gp). GS-704277 (metabolit remdesiviru) je substrátem pro OATP1B1 a OATP1B3.

S remdesivirem byla provedena studie lékových interakcí. V tabulce 5 jsou shrnuty farmakokinetické účinky hodnocených přípravků na remdesivir a na metabolity GS-704277 a GS-441524.

Tabulka 5: Účinek jiných přípravků na remdesivir a na metabolity GS-704277 a GS-441524

Současně podávaný přípravek Dávka (mg)	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení k současnému podávání
Cyklosporin 400 jednorázová dávka	remdesivir: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ Při současném podávání remdesiviru s inhibitory OATP1B1/1B3 a/nebo P-gp se nepředpokládají žádné interakce.	Při současném podávání s inhibitory OATP1B1 a OATP1B3 není nutná úprava dávky remdesiviru.
Karbamazepin 300 dvakrát denně	remdesivir: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔	Při současném podávání se silnými induktory

Současné podávaný přípravek Dávka (mg)	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení k současnému podávání
	$AUC_{inf} \leftrightarrow$ GS-441524: $C_{max} \leftrightarrow$ $AUC_{inf} \downarrow 17\%$ Při současném podávání remdesiviru se silnými induktory CYP3A4 ani se silnými inhibitory CYP3A4 se nepředpokládají žádné interakce.	CYP3A4 a/nebo s induktory P-gp není nutná úprava dávky remdesiviru.

POZNÁMKA: Studie interakcí provedená u zdravých dobrovolníků.

Účinky remdesiviru na jiné léčivé přípravky

Remdesivir není klinicky relevantním inhibitorem CYP3A4, OATP1B1 a OATP1B3. *In vitro* je remdesivir inhibitorem UGT1A1, MATE1, OAT3 a OCT1, avšak u remdesiviru a substrátů těchto enzymů nebo transportérů se neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce.

Remdesivir není klinicky relevantním induktorem CYP3A4. Remdesivir indukoval CYP1A2 *in vitro*; u remdesiviru a substrátů CYP1A2 se však neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce.

S remdesivirem byly provedeny studie lékových interakcí. Tabulka 6 shrnuje vliv remdesiviru na farmakokinetiku hodnocených přípravků.

Tabulka 6: Účinek remdesiviru na jiné přípravky

Současné podávaný přípravek Dávka (mg)	Remdesivir Dávka (mg)	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení k současnému podávání
Midazolam 2,5 jednorázová dávka	200 jednorázová dávka	$C_{max} \uparrow 29\%^a$ $AUC_{inf} \uparrow 20\%^a$ Při současném podávání remdesiviru se substráty CYP3A se nepředpokládá žádná inhibice	Při současném podávání se substrátem CYP3A není nutná úprava dávky remdesiviru
Midazolam 2,5 jednorázová dávka	200 jednorázová dávka následovaná dávkami 100 jednou denně (10 dávek) ^b	$C_{max} \uparrow 45\%^c$ $AUC_{inf} \uparrow 30\%^c$ Při současném podávání remdesiviru se substráty CYP3A se nepředpokládá žádná indukce	
Pitavastatin 2 jednorázová dávka	200 jednorázová dávka	$C_{max} \uparrow 5\%^a$ $AUC_{inf} \uparrow 17\%^a$ Při současném podávání remdesiviru se substráty OATP1B1/OATP1B3 se nepředpokládá žádná inhibice	Při současném podávání se substráty OATP1B1/OATP1B3 není nutná úprava dávky remdesiviru

POZNÁMKA: Studie interakcí provedená u zdravých dobrovolníků.

- Žádný účinek = 1,00 (0,80–1,25).
- Midazolam podaný s poslední dávkou remdesiviru.
- Žádný účinek = 1,00 (0,70–1,43).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o použití remdesiviru u těhotných žen (výsledky z méně než 300 těhotenství). K expozici došlo většinou ve druhém a třetím trimestru nebo nebyl trimestr znám a dostupné údaje nenaznačují žádné riziko.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech při expozicích hlavním metabolitu remdesiviru v koncentracích podobných terapeutickým expozicím u lidí neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Vzhledem k velmi omezeným zkušenostem nemá být remdesivir používán během prvního trimestru těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu tímto přípravkem. Použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství lze zvážit.

U žen ve fertilním věku se má během léčby zvážit používání účinné antikoncepce.

Kojení

Remdesivir a jeho hlavní metabolit se po intravenózním podání vylučují do mateřského mléka ve velmi malém množství. Vzhledem k nízkému vylučování do mateřského mléka a nízké biologické dostupnosti po perorálním podání se neočekává žádný klinický účinek na kojené dítě.

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem musí být rozhodnutí o kojení v období léčby učiněno po pečlivém individuálním vyhodnocení přínosu a rizika.

Fertilita

Žádné údaje o účinku remdesiviru na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. U potkaních samců nebyl při podávání remdesiviru zjištěn žádný účinek na páření nebo fertilitu. U samic potkanů však bylo pozorováno zhoršení fertility (viz bod 5.3). Relevance pro člověka není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Předpokládá se, že remdesivir nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na tyto schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

U zdravých dobrovolníků bylo nejčastějším nežádoucím účinkem zvýšení hladin aminotransferáz (14 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů s onemocněním covid-19 byla nauzea (4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 7 jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Vzácné	hypersenzitivita
Není známo	anafylaktická reakce, anafylaktický šok
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolest hlavy
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	sinusová bradykardie*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté	zvýšené hladiny aminotransferáz
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Časté	vyrážka

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Vyšetření</i>	
Velmi časté	prodloužený protrombinový čas
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Vzácné	reakce na infuzi

* Byla hlášena po uvedení na trh, obvykle se normalizovala do 4 dnů po posledním podání remdesiviru bez další intervence.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

U zdravých dobrovolníků, kteří dostávali remdesivir ve studiích, bylo zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo obou na 1,25 až 2,5násobek horní hranice normálu (ULN) (10 %) nebo na 2,5 až 5násobek ULN (4 %). V klinických studiích u pacientů s onemocněním covid-19 byla incidence zvýšených hladin aminotransferáz u pacientů léčených remdesivirem v porovnání s placebem nebo standardní léčbou podobná.

Prodloužený protrombinový čas

V klinické studii (NIAID ACTT-1) u pacientů s onemocněním covid-19 byla vyšší incidence prodlouženého protrombinového času nebo INR (převážně na méně než 2násobek ULN) u subjektů, kterým byl podáván remdesivir v porovnání s placebem, přičemž nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci krvácivých příhod mezi těmito dvěma skupinami. Ve studii GS-US-540-9012 byla incidence prodlouženého protrombinového času nebo INR u pacientů léčených remdesivirem podobná jako u pacientů, jimž bylo podáváno placebo.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii GS-US-540-5912 byl 163 hospitalizovaných pacientům s potvrzeným onemocněním covid-19 a akutním poškozením ledvin, chronickým onemocněním ledvin nebo ESRD na hemodialýze podáván remdesivir po dobu až 5 dnů (viz body 4.4 a 5.2). Údaje o bezpečnosti u těchto pacientů byly srovnatelné se známým bezpečnostním profilem remdesiviru. Ve stejné studii byla incidence zvýšeného protrombinového času nebo INR vyšší u pacientů léčených remdesivirem ve srovnání s placebem, přičemž nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci případů krvácení mezi těmito dvěma skupinami (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti remdesiviru u dětí s onemocněním covid-19 ve věku 4 týdny a starších s tělesnou hmotností nejméně 3 kg je založeno na údajích z otevřené klinické studie fáze 2/3 (studie GS-US-540-5823), do které bylo zařazeno 53 pacientů léčených remdesivirem (viz bod 5.1). Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s remdesivirem u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Léčba předávkování remdesivirem má spočívat v základních podpurných opatřeních, jako je monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Není k dispozici žádné specifické antidotum k léčbě předávkování. V jedné klinicko-farmakologické studii bylo 60 zdravým subjektům podáno 600 mg remdesiviru v jednorázové dávce během 30 minut, což odpovídá trojnásobku terapeutické úvodní dávky 200 mg. Nausea a/nebo zvracení (stupně 1–2) bylo hlášeno u 33 (55 %) subjektů. U jednoho subjektu (2 %) došlo ke zvýšení hladiny AST a ALT (stupně 4) bez zvýšení hladiny bilirubinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AB16

Mechanismus účinku

Remdesivir je proléčivo na bázi nukleotidu adenosinu, které je v hostitelských buňkách metabolizováno na farmakologicky aktivní metabolit, nukleosidtrifosfát. Remdesivir-trifosfát působí jako analog adenosin-trifosfátu (ATP) a kompetituje s přirozeným ATP substrátem o inkorporaci do vznikajících řetězců RNA pomocí SARS-CoV-2 RNA-dependentní polymerázy, což má za následek opožděnou terminaci řetězce během replikace virové RNA. Jako další mechanismus může remdesivir-trifosfát také inhibovat syntézu virové RNA po jeho zabudování do templátu virové RNA v důsledku přechzení virovou polymerázou, ke kterému může dojít v přítomnosti vyšších koncentrací nukleotidů. Pokud je v templátu virové RNA přítomen nukleotid remdesiviru, je účinnost začlenění vlastního komplementárního nukleotidu narušena, čímž se inhibuje syntéza virové RNA.

Antivirová aktivita

Remdesivir vykazoval aktivitu v buněčné kultuře *in vitro* proti klinickému izolátu SARS-CoV-2 v buňkách primárního epitelu dýchacích cest u člověka (HAE), přičemž 50% účinná koncentrace (EC_{50}) činila 9,9 nM po 48 hodinách léčby. Remdesivir inhiboval replikaci SARS-CoV-2 v kontinuálních lidských plicních epitelálních buněčných liniích Calu-3 a A549-hACE2 s hodnotami EC_{50} 280 nM po 72 hodinách léčby a 115 nM po 48 hodinách léčby. Hodnoty EC_{50} remdesiviru proti SARS-CoV-2 ve Vero buňkách činily 137 nM za 24 hodin a 750 nM za 48 hodin po léčbě.

Antivirová aktivita remdesiviru byla antagonizována chlorochin-fosfátem způsobem závislým na dávce, pokud byly oba léky společně inkubovány v klinicky relevantních koncentracích, a to v buňkách HEp-2 infikovaných respiračním syncytiálním virem (RSV). Vyšší hodnoty EC_{50} remdesiviru byly pozorovány při stoupajících koncentracích chlorochin-fosfátu. Zvyšující se koncentrace chlorochin-fosfátu tlumí tvorbu remdesivir-trifosfátu v buňkách A549-hACE2, HEp-2 a v normálních lidských buňkách bronchiálního epitelu.

Na základě testování *in vitro* zůstala u remdesiviru zachována podobná antivirová aktivita (hodnoty násobné změny EC_{50} nižší než mezní 2,8násobná změna citlivosti *in vitro*) proti klinickým izolátům variant SARS-CoV-2 v porovnání s izolátem dřívější linie SARS-CoV-2 (linie A) zahrnujícím varianty alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (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) a varianty omikron (včetně B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 a XBF). U těchto variant byly hodnoty násobné změny EC_{50} v rozmezí od 0,2 do 2,3 v porovnání s izolátem dřívější linie SARS-CoV-2 (linie A). Při použití replikonového systému SARS-CoV-2 zůstala u remdesiviru zachována podobná antivirová aktivita (hodnoty násobné změny EC_{50} pod hranicí 2,5násobné změny citlivosti *in vitro*) proti podvariantám omikronu BA.2.86 a XBB.1.9.2 ve srovnání s referenčním replikonem divokého typu (linie B).

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly selektovány izoláty SARS-CoV-2 se sníženou citlivostí na remdesivir. V jedné selekci s GS-441524, mateřským nukleosidem remdesiviru, se vyskytly skupiny viru s expresí kombinace substitucí aminokyselin v pozici V166A, N198S, S759A, V792I, C799F a C799R ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze, která způsobuje 2,7 až 10,4násobné změny EC_{50} . Po individuálním zavedení do rekombinantního viru divokého typu místně cílenou mutagenezí bylo pozorováno 1,7 až 3,5násobné snížení citlivosti na remdesivir. Ve druhé selekci s remdesivirem za

použití izolátu SARS-CoV-2 obsahujícího substituci P323L ve virové polymeráze se vyskytla jediná substituce aminokyseliny v pozici V166L. Rekombinantní viry se substitucí v pozici P323L samotné nebo se substitucemi v kombinovaných pozicích P323L+V166L vykazovaly 1,3násobné, resp. 1,5násobné změny citlivosti na remdesivir.

Profilování rezistence na remdesivir u buněčné kultury za použití viru myší hepatitidy CoV hlodavců v buněčné kultuře identifikovalo dvě substituce (F476L a V553L) ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze v reziduiích konzervovaných napříč CoV, které vykazovaly 5,6krát sníženou citlivost na remdesivir. Zavedení těchto substitucí (F480L a V557L) do viru SARS-CoV mělo za následek 6násobné snížení citlivosti na remdesivir v buněčné kultuře a oslabení patogeneze SARS-CoV v myším modelu. Po individuálním zavedení do rekombinantního viru SARS-CoV-2 vykazaly příslušné substituce jak v pozici F480L, tak v pozici V557L 2násobné snížení citlivosti na remdesivir.

V klinických hodnoceních

Ve studii NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) byla u 61 pacientů s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu míra vznikajících substitucí ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze podobná u pacientů léčených remdesivirem v porovnání s placebem. U 2 pacientů léčených remdesivirem byly pozorovány substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze dříve identifikované v experimentech se selekcí rezistentních kmenů (V792I nebo C799F) a spojené s nízkou násobnou změnou citlivosti na remdesivir ($\leq 3,4$ násobnou). Žádné jiné substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze pozorované u pacientů léčených remdesivirem nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Ve studii GS-US-540-5773 byly substituce ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze (nsp12) pozorovány u 4 z 19 pacientů léčených remdesivirem s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu. Substituce T76I, A526V, A554V a C697F nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir ($\leq 1,45$ násobnou změnou citlivosti). Vliv substituce E665K na citlivost na remdesivir nemohl být stanoven vzhledem k nedostatečné replikaci.

Ve studii GS-US-540-9012 byla u 244 pacientů s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu míra vznikajících substitucí ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze podobná u pacientů léčených remdesivirem v porovnání s placebem. U jednoho pacienta léčeného remdesivirem vznikla jedna substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze (A376V) a byla spojena s poklesem citlivosti na remdesivir *in vitro* (12,6násobným). Žádné jiné substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze či v jiných proteinech komplexu replikace-transkripce pozorované u pacientů léčených remdesivirem nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Ve studii GS-US-540-5912 se mezi 60 pacienty s dostupnými sekvenačními daty na začátku a po zahájení studie objevily substituce ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze u 8 pacientů léčených remdesivirem. U 4 pacientů léčených remdesivirem se objevily substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze (M794I, C799F nebo E136V) a byly spojeny se sníženou citlivostí na remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ krát). Žádné další substituce v RNA-dependentní RNA polymeráze zjištěné u pacientů léčených remdesivirem nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Ve studii GS-US-540-5823 byly u pacientů s dostupnými údaji ze sekvenování ve výchozím stavu a po výchozím stavu pozorovány substituce ve virové RNA-dependentní RNA polymeráze (A656P a G670V) u jednoho z 23 pacientů léčených remdesivirem. Pozorované substituce nebyly spojeny s rezistencí na remdesivir.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení u pacientů s onemocněním covid-19

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

V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen remdesivir v dávce 200 mg podávaný jednou denně 1. den a dále remdesivir 100 mg jednou denně po dobu 9 dnů (celkem až 10 dnů intravenózní léčby) u hospitalizovaných dospělých pacientů s onemocněním

covid-19 s prokázaným poškozením dolních cest dýchacích. Do studie bylo zařazeno 1 062 hospitalizovaných pacientů: 159 (15 %) pacientů s lehkou až středně těžkou formou onemocnění (15 % v obou léčebných skupinách) a 903 (85 %) pacientů s těžkou formou onemocnění (85 % v obou léčebných skupinách). Lehká až středně těžká forma onemocnění byla definována jako $\text{SpO}_2 > 94\%$ a dechová frekvence < 24 dechů za minutu bez doplňkové oxygenoterapie; těžká forma onemocnění byla definována jako $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ při vzduchu bez jakékoli úpravy, respirační frekvence ≥ 24 dechů za minutu a požadavek na kyslík nebo požadavek na mechanickou ventilaci. Celkem 285 pacientů (26,8 %) ($n = 131$ dostávalo remdesivir) bylo na mechanické ventilaci / extrakorporální membránové oxygenaci (ECMO). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 (se stratifikací dle závažnosti onemocnění), aby byli léčeni buď remdesivirem ($n = 541$), nebo placebem ($n = 521$), v obou případech s doplněním o standardní léčbu.

Výchozí průměrný věk byl 59 let a 36 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších. 64 % byli muži, 53 % běloši, 21 % černoši, 13 % Asijci. Nejčastějšími komorbiditami byly hypertenze (51 %), obezita (45 %) a diabetes mellitus 2. typu (31 %); distribuce komorbidit byla mezi oběma léčenými skupinami podobná.

Přibližně 38,4 % (208/541) pacientů podstoupilo 10denní léčebný cyklus s remdesivirem.

Primárním klinickým ukazatelem byla doba do zotavení v průběhu 29 dnů po randomizaci, definovaného buď jako ukončení hospitalizace (s omezením aktivity nebo bez něj a s nutností podávat doma kyslík nebo bez ní), nebo hospitalizace nevyžadující doplňkovou oxygenoterapii a již nevyžadující soustavnou lékařskou péči. Medián doby do zotavení činil 10 dnů ve skupině s remdesivirem a 15 dnů s placebem (poměr rychlosti uzdravení 1,29, [95% CI 1,12 až 1,49], $p < 0,001$).

Při zařazení ($n = 159$) nebyl ve stratu pacientů s lehkým až středně závažným onemocněním pozorován žádný rozdíl v čase do zotavení. Medián doby do zotavení byl 5 dní ve skupině s remdesivirem a 7 dní ve skupině s placebem (poměr míry zotavení 1,10; [95% CI 0,8 až 1,53]); pravděpodobnost zlepšení v ordinální škále ve skupině s remdesivirem v 15. den ve srovnání se skupinou s placebem byly následující: poměr šancí, 1,2; [95% CI 0,7 až 2,2, $p = 0,562$].

U pacientů se závažným onemocněním při zařazení do studie ($n = 903$) byl medián doby do zotavení 12 dní ve skupině s remdesivirem ve srovnání s 19 dny ve skupině s placebem (poměr míry zotavení, 1,34; [95% CI 1,14 až 1,58]; $p < 0,001$); pravděpodobnost zlepšení v ordinální škále ve skupině s remdesivirem 15. den ve srovnání se skupinou s placebem byly následující: poměr šancí, 1,6; [95% CI 1,3 až 2,0].

Celkově byla pravděpodobnost zlepšení v ordinální škále vyšší ve skupině s remdesivirem 15. den ve srovnání se skupinou s placebem (poměr šancí, 1,6; [95% CI 1,3 až 1,9], $p < 0,001$).

29denní mortalita v celkové populaci byla 11,6 % pro skupinu s remdesivirem v porovnání s 15,4 % pro skupinu s placebem (poměr rizik 0,73; [95% CI 0,52 až 1,03]; $p = 0,07$). Post-hoc analýza 29denní mortality pomocí ordinální škály je uvedena v tabulce č. 8.

Tabulka 8: Výsledky 29denní mortality podle ordinální škály^a ve výchozím stavu — klinické hodnocení NIAID ACTT-1

	Ordinální škála ve výchozím stavu			
	5		6	
	Vyžadující nízký průtok kyslíku		Vyžadující vysoký průtok kyslíku nebo neinvazivní mechanickou ventilaci	
	Remdesivir ($n = 232$)	Placebo ($n = 203$)	Remdesivir ($n = 95$)	Placebo ($n = 98$)
29denní mortalita	4,1	12,8	21,8	20,6
Poměr rizik^b (95% CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Nejednalo se o předem specifikovanou analýzu.

b Poměry rizik pro výchozí podskupiny ordinální škály jsou z nestratifikovaných Coxových modelů proporcionálních rizik.

Studie GS-US-540-5773 u pacientů s těžkým průběhem onemocnění covid-19

Randomizovaná, otevřená, multicentrická klinická studie (studie 5773) pacientů ve věku nejméně 12 let s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, saturací kyslíkem ≤ 94 %, při vzduchu bez jakékoli úpravy a s radiologickým důkazem pneumonie porovnávala 200 pacientů, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 dnů se 197 pacienty, kteří dostávali remdesivir po dobu 10 dnů. Všichni pacienti dostali 1. den 200 mg remdesiviru a 100 mg jednou denně další dny s doplněním o standardní péči. Primárním cílovým parametrem byl klinický stav 14. den hodnocený na 7bodové ordinální škále od propuštění z nemocnice po zvyšování hladiny kyslíku a ventilační podporu až po úmrtí.

Pravděpodobnost zlepšení ve 14. den u pacientů randomizovaných do 10denní léčby remdesivirem ve srovnání s pacienty randomizovanými do 5denní léčby byla 0,67 (poměr šancí); [95% CI 0,46 až 0,98]. V této studii byly pozorovány statisticky významné nerovnováhy výchozího klinického stavu. Po úpravě rozdílů mezi skupinami ve výchozím bodu byla pravděpodobnost zlepšení 14. den 0,75 (poměr šancí); [95% CI 0,51 až 1,12]. Kromě toho neexistovaly žádné statisticky významné rozdíly v míře zotavení nebo míře mortality v 5denních a 10denních skupinách, jakmile byly upraveny pro rozdíly mezi skupinami ve výchozím bodu. Hodnota 28denní mortality ze všech příčin byla 12 % oproti 14 % ve skupinách s 5denní a 10denní léčbou.

Studie GS-US-540-9012 u pacientů s potvrzeným onemocněním covid-19 a se zvýšeným rizikem progresu onemocnění

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická klinická studie k posouzení léčby remdesivirem při ambulantním použití u 562 pacientů včetně 8 dospívajících (ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s potvrzeným onemocněním covid-19 a s nejméně jedním rizikovým faktorem progresu onemocnění do hospitalizace. Rizikové faktory progresu onemocnění byly: věk ≥ 60 let, chronické onemocnění plic, hypertenze, kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, obezita, imunokompromitovaný stav, chronické lehké nebo středně těžké onemocnění ledvin, chronické jaterní onemocnění, přítomnost maligního nádorového onemocnění nebo srpkovitou anémií. Očkovaní pacienti byli ze studie vyloučeni.

Pacienti léčení remdesivirem dostávali 200 mg první den a 100 mg jednou denně v následujících dnech po celkovou dobu 3 dnů intravenózně podávané léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1, stratifikováni podle pobytu v kvalifikovaném pečovatelském zařízení (ano/ne), věku (< 60 vs. ≥ 60 let) a regionu (USA vs. mimo USA) k podávání remdesiviru ($n = 279$) nebo placebo ($n = 283$) s doplněním o standardní léčbu.

Ve výchozím stavu byl průměrný věk 50 let (přičemž 30 % pacientů bylo ve věku 60 let nebo starších); 52 % bylo mužů, 80 % byli běloši, 8 % byli černoši, 2 % byli Asiaté, 44 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; medián body mass indexu byl 30,7 kg/m². Nejčastější komorbiditami byly diabetes mellitus (62 %), obezita (56 %) a hypertenze (48 %). Medián (Q1, Q3) doby trvání symptomů před léčbou byl 5 (3,6) dnů; medián virové nálože ve výchozím stavu byl 6,3 log₁₀ kopií/ml. Demografické údaje a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly mezi léčebnými skupinami s remdesivirem a placebem vyvážené. Post-hoc explorativní analýza nepovinných vzorků na biomarkery ukázala, že 14,8 % pacientů bylo sérologicky pozitivních ve výchozím stavu a 37,7 % bylo sérologicky negativních (47,5 % nedalo souhlas s nepovinným odběrem na biomarkery).

Primární cílový ukazatel byl podíl pacientů s hospitalizací pro onemocnění covid-19 (definovanou jako nejméně 24 hodin akutní péče) nebo 28denní mortalita ze všech příčin. Příhody (hospitalizace pro onemocnění covid-19 nebo 28denní mortalita ze všech příčin) se vyskytly u 2 (0,7 %) pacientů léčených remdesivirem v porovnání s 15 (5,3 %) pacienty souběžně randomizovanými k podávání placebo, což prokazuje 87% snížení počtu hospitalizací pro onemocnění covid-19 nebo mortality ze všech příčin v porovnání s placebem (poměr rizik 0,134 [95% CI; 0,031 až 0,586]; $p = 0,0076$). Absolutní snížení rizika bylo 4,6 % (95% CI; 1,8 % až 7,5 %). K 28. dnu nebyla zjištěna žádná úmrtí. Šest ze 17 hospitalizací se vyskytlo u účastníků se známým výchozím sérologickým stavem (sérologicky pozitivní: $n = 0$ ve skupině s remdesivirem a $n = 2$ ve skupině s placebem; sérologicky negativní: $n = 2$ ve skupině s remdesivirem a $n = 2$ ve skupině s placebem). K jedenácti ze 17 hospitalizací došlo u účastníků s neznámým výchozím sérologickým stavem ve skupině s placebem

a u žádného ve skupině s remdesivirem. Vzhledem k malému počtu pacientů se známým sérologickým stavem a celkově nízkému počtu příhod nelze učinit žádný závěr o účinnosti v podskupinách stratifikovaných podle sérologického stavu.

Studie GS-US-540-5912 u pacientů s onemocněním covid-19 a poruchou funkce ledvin

Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie (studie GS-US-540-5912) hodnotila léčbu remdesivirem o dávce 200 mg jednou denně po dobu 1 dne a následně léčbu remdesivirem o dávce 100 mg jednou denně po dobu 4 dnů (celkem až 5 dnů intravenózně podané terapie) u 243 hospitalizovaných dospělých pacientů s potvrzeným onemocněním covid-19 a poruchou funkce ledvin. Do studie bylo zahrnuto 90 pacientů (37 %) s AKI (definováno jako 50% zvýšení sérové hladiny kreatininu během 48 hodin, které se udrželo po dobu ≥ 6 hodin navzdory podpůrné péči), 64 pacientů (26 %) s CKD (eGFR < 30 ml/min) a 89 pacientů (37 %) s ESRD (eGFR < 15 ml/min) vyžadujících hemodialýzu. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, stratifikováni podle ESRD, potřeby kyslíku s vysokým průtokem a regionu (USA vs. mimo USA), aby dostávali remdesivir (n = 163) nebo placebo (n = 80) plus standardní léčbu.

Ve výchozím stavu byl průměrný věk pacientů 69 let (přičemž 62 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších); 57 % pacientů byli muži, 67 % byli běloši, 26 % byli černoši a 3 % byli Asijci. Nejčastějšími výchozími rizikovými faktory byly hypertenze (89 %), diabetes mellitus (79 %) a kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění (51 %); distribuce rizikových faktorů byla mezi oběma léčebnými skupinami podobná. Celkem 45 pacientům (19 %) byl podáván kyslík s vysokým průtokem, 144 pacientům (59 %) kyslík s nízkým průtokem a 54 pacientů (22 %) ve výchozím stavu dýchalo vzduch v místnosti; žádný pacient nebyl na invazivní mechanické ventilaci (IMV). Celkem 182 pacientům (75 %) nebyla podávána renální substituční léčba a 31 pacientů (13 %) dostalo vakcínu proti covid-19. Studie byla předčasně ukončena kvůli problémům s proveditelností a nebyla dostatečně silná pro hodnocení primárních (úmrtí ze všech příčin nebo IMV do 29. dne) a sekundárních cílových ukazatelů účinnosti z důvodu nižšího počtu registrovaných pacientů, než se očekávalo.

QT interval

V klinické studii hodnotící QT/QTc, ve které bylo 60 zdravým subjektům jednorázově podáno 600 mg remdesiviru, nebyl pozorován žádný vliv na QTc interval.

Pediatrická populace

Studie GS-US-540-5823 je otevřená studie s jedním ramenem, kde byly hodnoceny farmakokinetika a bezpečnost remdesiviru u pediatrických pacientů s onemocněním covid-19 ve věku nejméně 28 dnů a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg (n = 53). Cílové parametry účinnosti byly sekundární a byly analyzovány deskriptivně, proto je zapotřebí je vykládat s opatrností. Studie probíhá.

Pacienti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg dostali 1. den 200 mg remdesiviru a dále remdesivir v dávce 100 mg jednou denně následující dny (tj. dávka pro dospělé); pacienti s tělesnou hmotností ≥ 3 kg až < 40 kg dostali 1. den remdesivir v dávce 5 mg/kg a dále 2,5 mg/kg jednou denně následující dny. Medián (rozmezí) expozice remdesiviru byl 5 (1; 10) dnů.

Ve výchozím stavu byl medián věku 7 let (rozmezí: 0,1 roku až 17 let); 57 % byly ženy, medián tělesné hmotnosti byl 24,6 kg (rozmezí: 4 kg až 192 kg). Celkem bylo 19 pacientů (37 %) obézních (BMI vztahený k věku ≥ 95 . percentil); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) a 4 (80 %) v kohortách 1, 2, 3, 4, resp. 8. Ve výchozím stavu bylo celkem 12 pacientů (23 %) na invazivní mechanické ventilaci (skóre 2 na 7bodové ordinální škále), 18 (34 %) na neinvazivní ventilaci nebo vysokoprůtokovém kyslíku (skóre 3); 10 (19 %) bylo na nízkoprůtokovém kyslíku (skóre 4); a 13 (25 %) dýchalo vzduch bez jakékoli úpravy (skóre 5). Celkový medián (Q1, Q3) trvání příznaků a hospitalizace před první dávkou remdesiviru byl 5 (3, 7) dnů, resp. 1 (1, 3) den.

V celkové populaci studie byla změna mediánu (Q1, Q3) oproti výchozímu klinickému stavu (hodnocenému na 7bodové stupnici od úmrtí [skóre 1] po propuštění z nemocnice [skóre 7]) o +2,0 (1,0; 4,0) body 10. den. U pacientů, kteří měli ordinální skóre ≤ 5 bodů ve výchozím stavu, byl

podíl těch, kteří vykázali zlepšení klinického stavu o ≥ 2 body 10. den 75,0 % (39/52); medián (Q1, Q3) doby do zotavení byl 7 (5, 16) dnů. Celkově bylo do 10. dne propuštěno 60 % pacientů. Většina pacientů, 92 % (49/53), dostávala k léčbě onemocnění covid-19 souběžně alespoň 1 lék jiný než remdesivir, včetně imunomodulátoru a protizánětlivých přípravků. Tři pacienti během studie zemřeli.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s remdesivirem u jedné nebo více skupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz body 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti remdesiviru byly ověřovány u zdravých dobrovolníků a pacientů s onemocněním covid-19.

Absorpce

Farmakokinetické vlastnosti remdesiviru a převažujícího cirkulujícího metabolitu GS-441524 byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů. Po intravenózním podání remdesiviru v dávkovacím režimu pro dospělé byla maximální plazmatická koncentrace zjištěna (bez ohledu na výši dávky) na konci infuze a následně rychle klesala s poločasem přibližně jedné hodiny. Maximální koncentrace GS-441524 v plazmě byly pozorovány 1,5 až 2,0 hodiny po zahájení 30minutové infuze.

Distribuce

Remdesivir se přibližně z 93 % váže na proteiny lidské plazmy (údaje *ex vivo*), přičemž volná frakce se pohybuje v rozmezí 6,4 % až 7,4 %. Vazba je nezávislá na koncentraci léčiva v rozmezí 1 až 10 μM , bez známek saturace vazby remdesiviru. Po jednorázové dávce 150 mg [^{14}C]-remdesiviru u zdravých subjektů byl poměr radioaktivity [^{14}C] v krvi a plazmě přibližně 0,68 po 15 minutách od zahájení infuze, postupně se zvyšoval a dosáhl hodnoty 1,0 po 5 hodinách, což naznačuje rozdílnou distribuci remdesiviru a jeho metabolitů v plazmě a krevních buňkách.

Biotransformace

Remdesivir je rozsáhle metabolizován na farmakologicky aktivní trifosfát nukleosidového analogu GS-443902 (vzniklého intracelulárně). Cesta metabolické aktivace zahrnuje hydrolýzu esterázami, což vede k tvorbě přechodného metabolitu GS-704277. V játrech je karboxylesteráza 1 odpovědná za 80 % metabolizace remdesiviru a katepsin A za 10 % metabolizace remdesiviru. Fosforamidátové štěpení následované fosforylací vede ke tvorbě aktivního trifosfátu, GS-443902. Defosforylace všech fosforylovaných metabolitů může vést ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-441524, který sám není účinně refosforylován. Decyanací remdesiviru a/nebo jeho metabolitů, po které následuje konverze zprostředkovaná rhodanázou, je generován thiokyanatanový anion. Hladiny thiokyanatanu zjištěné po podání 100 mg a 200 mg remdesiviru byly významně nižší než endogenní hladiny v lidské plazmě.

Eliminace

Po jednorázovém podání i.v. dávky 150 mg [^{14}C]-remdesiviru bylo průměrně získáno celkem 92 % dávky, z čehož bylo přibližně 74 % v moči a 18 % ve stolici. Většina zachycené dávky remdesiviru v moči byl GS-441524 (49 %), zatímco 10 % zachycené dávky tvořil remdesivir. Tyto údaje naznačují, že je renální clearance hlavní cestou eliminace GS-441524. Medián terminálního poločasu remdesiviru byl přibližně 1, u a GS-441524 pak 27 hodin.

Farmakokinetika remdesiviru a jeho metabolitů u dospělých s onemocněním covid-19

Farmakokinetické expozice remdesiviru a jeho metabolitům u dospělých s onemocněním covid-19 jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: FK parametry^a remdesiviru a metabolitů (GS-441524 a GS-704277) po opakovaném i.v. podání 100 mg remdesiviru dospělým s onemocněním covid-19

Parametry Průměr ^b (95% 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 = interval spolehlivosti; ND = nelze detekovat (24 hodin po podání)

a Odhady FK v populaci u 30minutové i.v. infuze remdesiviru po 3 dny (studie GS-US-540-9012, n = 147).

b Odhady geometrického průměru.

Další zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví, rasa a věk

Farmakokinetické rozdíly v expozici remdesiviru byly hodnoceny na základě pohlaví, rasy a věku s použitím populační farmakokinetické analýzy. Pohlaví a rasa neměly vliv na farmakokinetiku remdesiviru a jeho metabolitů (GS-704277 and GS-441524). Farmakokinetické expozice metabolitu GS-441524 byly mírně zvýšené u hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19 ve věku ≥ 60 let, avšak u těchto pacientů není nutná úprava dávky.

Těhotenství

Ve studii CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) byly průměrné expozice (AUC_{tau}, C_{max} a C_{tau}) remdesiviru a jeho metabolitů (GS-441524 a GS-704277) u těhotných a netěhotných žen ve fertilním věku srovnatelné.

Pediatrickí pacienti

Populační farmakokinetické modely remdesiviru a jeho cirkulujících metabolitů (GS-704277 a GS-441524), vyvinuté s využitím sdružených údajů ze studií u zdravých účastníků a u dospělých a pediatrických pacientů s onemocněním covid-19, byly použity k predikci farmakokinetických expozic u 50 pediatrických pacientů ve věku ≥ 28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností ≥ 3 kg (studie GS-US-540-5823) (tabulka 10). Geometrický průměr expozice remdesiviru (AUC_{tau}, C_{max} a C_{tau}) byl u těchto pacientů při podávaných dávkách vyšší (44 % až 147 %), GS-441524 (-21 % až 25 %) a GS-704277 (7 % až 91 %) než u dospělých hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19. Toto zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné.

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry^a odhad hodnot remdesiviru, GS-441524 a GS-704277 v plazmě v ustáleném stavu, u pediatrických a dospělých hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19

Parametry Průměr ^b	Pediatrickí pacienti					Dospělí hospitalizovaní pacienti (n = 277)
	Kohorta 1	Kohorta 8	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4	
	12 až <18 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (n = 12)	<12 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (n = 5)	28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 20 až < 40 kg (n = 12)	28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 2 až < 20 kg (n = 11)	28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 3 až < 12 kg (n = 10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC _{tau} (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C _{tau} (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233

Parametry Průměr ^b	Pediatrickí pacienti					Dospělí hospitalizovaní pacienti (n = 277)
	Kohorta 1	Kohorta 8	Kohorta 2	Kohorta 3	Kohorta 4	
	12 až <18 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (n = 12)	<12 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (n = 5)	28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 20 až < 40 kg (n = 12)	28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 2 až < 20 kg (n = 11)	28 dnů až < 18 let a s tělesnou hmotností 3 až < 12 kg (n = 10)	
AUC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a FK parametry byly simulovány pomocí modelování PopFK s dobou trvání 0,5 h pro infuze remdesiviru.

b Odhady geometrického průměru.

Pediatrickí hospitalizovaní pacienti ze studie GS-US-540-5823; pacienti dostávali 200 mg 1. den následovaných remdesivirem v dávce 100 mg jednou denně následující dny (kohorta 1 a 8), nebo 5 mg/kg 1. den následovaných remdesivirem v dávce 2,5 mg/kg jednou denně následující dny (kohorta 2-4) po dobu trvání celkem až 10 dnů.

Dospělí hospitalizovaní pacienti jsou ze studie CO-US-540-5844 (randomizovaná studie fáze 3 pro vyhodnocení bezpečnosti a antivirového působení remdesiviru u pacientů se závažným onemocněním covid-19); pacienti dostávali 200 mg 1. den následovaných remdesivirem v dávce 100 mg jednou denně následující dny (celková doba léčby 10 dnů).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remdesiviru a jeho metabolitů (GS-441524 a GS-704277) a pomocné látky SBECD byla hodnocena u zdravých jedinců, s lehkou (eGFR 60-89 ml/min), středně těžkou (eGFR 30-59 ml/min), těžkou (eGFR 15-29 ml/min) poruchou funkce ledvin nebo s ESRD (eGFR <15 ml/min) na hemodialýze nebo bez hemodialýzy po jednorázové dávce až 100 mg remdesiviru (tabulka 11); a ve studii fáze 3 u pacientů s onemocněním covid-19 s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min), kteří dostávali 200 mg remdesiviru 1. den a následně 100 mg remdesiviru 2. až 5. den (tabulka 12).

Farmakokinetická expozice remdesiviru nebyla ovlivněna funkcí ledvin ani načasováním podání remdesiviru v čase kolem dialýzy. Expozice GS-704277, GS-441524 a SBECD byly až 2,8krát; 7,9krát a 20krát vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin než u pacientů s normální funkcí ledvin, která není považována za klinicky významnou na základě omezeného množství dostupných údajů o bezpečnosti. U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, není nutná žádná úprava dávky remdesiviru.

Tabulka 11: Statistické srovnání farmakokinetických parametrů^a jednorázové dávky remdesiviru a metabolitů (GS-441524 a GS-704277) u dospělých pacientů se sníženou funkcí ledvin^b (lehká, středně těžká, těžká porucha funkce ledvin a ESRD) a u dospělých pacientů^a s normální funkcí ledvin

Poměr ^c GLSM (90% CI)	60–89 ml za minutu n = 10	30–59 ml za minutu n = 10	15–29 ml za minutu n = 10	<15 ml za minutu		
				Před hemodialýzou n = 6	Po hemodialýze n = 6	Bez dialýzy n = 3
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	96,0 (70,5; 131)	120 (101; 142)	97,1 (83,3; 113)	89,1 (67,1; 118)	113 (79,4; 160)	93,9 (65,4; 135)
AUC _{inf} (h•ng/ ml)	99,5 (75,3; 132)	122 (97,5; 152)	94 (83,0; 107)	79,6 (59,0; 108)	108 (71,5; 163)	88,9 (55,2; 143)
GS-441524						
C _{max} (ng/ ml)	107 (90; 126)	144 (113; 185)	168 (128; 220)	227 (172; 299)	307 (221; 426)	300 (263; 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/ ml)	119 (97; 147)	202 (157; 262)	326 (239; 446)	497 (365; 677)	622 (444; 871)	787 (649; 953)
GS-704277						

Poměr ^c GLSM (90% CI)	60–89 ml za minutu n = 10	30–59 ml za minutu n = 10	15–29 ml za minutu n = 10	<15 ml za minutu		
				Před hemodialýzou n = 6	Po hemodialýze n = 6	Bez dialýzy n = 3
C _{max} (ng/ ml)	225 (120; 420)	183 (134; 249)	127 (96,1; 168)	143 (100; 205)	123 (83,6; 180)	176 (119; 261)
AUC _{inf} (h•ng/ ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

CI = interval spolehlivosti; GLSM = geometrický průměr metodou nejmenších čtverců

- a Expozice byly odhadnuty pomocí nekompartmentové analýzy ze studie GS-US-540-9015 fáze 1 s pacienty s poruchou funkce ledvin; byly podávány jednotlivé dávky až do 100 mg; každému pacientovi s poruchou funkce ledvin byl přiřazen odpovídající zařazený dospělý pacient s normální funkcí ledvin (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²), stejného pohlaví a podobného indexu tělesné hmotnosti (BMI ($\pm$ 20 %)) a věku ($\pm$ 10 let). Subjekty se sníženou funkcí ledvin a odpovídající dospělí jedinci s normální funkcí ledvin dostávali stejnou dávku remdesiviru.
- b eGFR byla vypočtena pomocí rovnice modifikace stravy při onemocnění ledvin a uvedena v ml/min/1,73 m².
- c Poměr vypočtený pro srovnání FK parametrů testovaných hodnot (pacienti se sníženou funkcí ledvin) s referenčními hodnotami (pacienti s normální funkcí ledvin).
- d AUC_{0-72h} pro subjekty na hemodialýze.

Tabulka 12: Farmakokinetické parametry^a remdesiviru a metabolitů (GS-441524 a GS-704277) po i.v. podání remdesiviru (200 mg 1. den následovaných 100 mg denně 2.-5. den) dospělým pacientům s onemocněním covid-19 a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min /1,73 m²)

Parametr Průměr ^b (percentil, 5., 95.)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (953; 4120)	349 (80,2; 811)	232 (61,9; 594)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1700 (1040; 2970)	7580 (1790; 18 600)	919 (519; 1600)

a Odhady FK v populaci u 30minutové i.v. infuze remdesiviru během 5 dnů (studie GS-US-540-5912, n = 90).

b Odhady geometrického průměru.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru a jeho metabolitů (GS-441524 a GS-704277) byla hodnocena u zdravých subjektů a u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B nebo C) po jednorázové 100mg dávce remdesiviru. V porovnání se subjekty s normální funkcí jater byly průměrné expozice (AUC_{inf}, C_{max}) remdesiviru a GS-704277 u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater srovnatelné a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byly až 2,4krát vyšší; zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné.

Hospitalizace

Farmakokinetické expozice remdesiviru u hospitalizovaných pacientů s těžkou pneumonií při onemocnění covid-19 byly obecně v rozmezí expozic u nehospitalizovaných pacientů. Hladiny metabolitů GS-704277 a GS-441524 byly mírně zvýšené.

Interakce

In vitro:

Remdesivir inhiboval CYP3A4. Remdesivir a jeho metabolity GS-441524 a GS-704277 ve fyziologicky relevantních koncentracích (ustáleném stavu) neinhibují izoenzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6. U remdesiviru není časová závislost inhibice enzymů CYP450.

Remdesivir indukoval CYP1A2 a potenciálně CYP3A4, ne však CYP2B6.

Data z testů nesignalizují žádnou klinicky relevantní inhibici UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 nebo 2B7 remdesivirem či jeho metabolity GS-441524 a GS-704277. Remdesivir, ale nikoli jeho metabolity, inhiboval UGT1A1.

Jediný enzym, u kterého mohla být detekována metabolizace GS-441524 a GS-704277, byl UGT1A3.

Remdesivir inhiboval OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3. Remdesivir a jeho metabolity ve fyziologicky relevantních koncentracích neinhibovaly P-gp a BCRP (viz bod 4.5).

In vivo:

Na základě klinických studií lékových interakcí s remdesivirem se nepředpokládají žádné klinicky významné lékové interakce se substráty CYP1A2, CYP3A4 (včetně dexamethasonu), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 a OATP1B3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Po intravenózním podání (pomalém bolusu) remdesiviru opicím druhu makak rhesus a potkanům došlo po krátké léčbě k závažné renální toxicitě. Podávání remdesiviru v dávkách 5, 10 a 20 mg/kg/den po dobu 7 dnů samcům makaka rhesus vedlo při všech dávkách ke zvýšení průměrné hodnoty BUN a průměrné hodnoty kreatininu, atrofii renálních tubulů, bazofilii a nálezů krevních válců v moči, jakož i k neplánovanému úhynu jednoho zvířete při dávce 20 mg/kg/den. Podávání remdesiviru u potkanů v dávkách > 3 mg/kg/den po dobu až 4 týdnů vedlo k nálezům svědčícím o poškození nebo dysfunkci ledvin. Systémové expozice převažujícího cirkulujícího metabolitu remdesiviru (GS-441524) byly 0,1násobkem (makak při dávce 5 mg/kg/den) a 0,3násobkem (potkani při dávce 3 mg/kg/den) expozice u lidí po intravenózním podání v doporučené dávce pro člověka (RHD).

Kancerogeneze

Dlouhodobé studie u zvířat k hodnocení kancerogenního potenciálu remdesiviru nebyly provedeny.

Mutagenese

Remdesivir nebyl v baterii testů genotoxický, a to včetně testů bakteriální mutagenity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* mikronukleárních testů u potkanů.

Reprodukční toxicita

U potkaních samic bylo při intravenózním každodenní podávání remdesiviru v systémově toxických dávkách (10 mg/kg/den) po 14 dnů před pářením a v době početí pozorováno snížení počtu žlutých tělísek, míst implantace embrya a životaschopných embryí; expozice převažujícímu cirkulujícímu metabolitu (GS-441524) byla 1,3krát vyšší než u lidí při RHD. Při této dávce nebyly patrné žádné účinky na reprodukční chování samic (páření, fertilita a početí).

U potkanů a králíků neměl remdesivir při podávání březím zvířatům žádný nežádoucí účinek na embryofetální vývoj, a to při systémové expozici (AUC) převažujícího cirkulujícího metabolitu remdesiviru (GS-441524) 4násobně vyšší než u lidí při RHD.

Žádné nežádoucí účinky na prenatální a postnatální vývoj se neobjevily u potkanů při systémové expozici (AUC) převažujícího cirkulujícího metabolitu remdesiviru (GS-441524) podobné expozici lidí při RHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky ani s nimi současně podáván stejnou linkou, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok

Naředěný infuzní roztok remdesiviru uchovávejte maximálně 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I, elastomerová zátka a hliníkový odtrhovací uzávěr.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infuzní roztok připravujte v den podání za aseptických podmínek. U remdesiviru je před podáním třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje viditelné částice nebo nedošlo ke změně barvy, pokud to povaha roztoku a obal dovolí. Pokud jsou v roztoku přítomny viditelné částice a/nebo roztok vykazuje změnu barvy, roztok je nutné zlikvidovat a připravit čerstvý roztok.

Remdesivir je nutno rekonstituovat v 19 ml sterilní vody pro injekci, naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a podávat formou intravenózní infuze po 30 až 120 minut.

Příprava infuzního roztoku remdesiviru

Rekonstituce

Vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček k jednorázovému použití z obalu. U každé injekční lahvičky:

- Remdesivir ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok asepticky rekonstituuje přidáním 19 ml sterilní vody pro injekci pomocí injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti pro danou injekční lahvičku a jehlu zavedte do středu zátky injekční lahvičky.
 - Pokud podtlak nenatáhne sterilní vodu pro injekci do injekční lahvičky, lahvičku nepoužívejte.

- K rekonstituci prášku remdesiviru používejte pouze **sterilní vodu** pro injekci.
- Okamžitě protřepávejte injekční lahvičku po dobu 30 sekund.
- Obsah injekční lahvičky nechte 2 až 3 minuty usadit. Výsledkem má být čirý roztok.
- Pokud není obsah injekční lahvičky zcela rozpuštěn, pokračujte s protřepáváním injekční lahvičky po dobu 30 sekund a pak nechte obsah injekční lahvičky 2 až 3 minuty usadit. Opakujte tento postup podle potřeby, dokud se obsah injekční lahvičky úplně nerozpustí.
- Zkontrolujte, že uzávěr lahvičky nevykazuje žádné závady a roztok neobsahuje žádné viditelné částice.
- Po rekonstituci okamžitě nařed'te.

Ředění

Je nutné zabránit neúmyslné mikrobiální kontaminaci. Protože přípravek neobsahuje žádná konzervační či bakteriostatická činidla, je nutné připravit konečný parenterální roztok za aseptických podmínek. Doporučuje se aplikovat bezprostředně po přípravě, pokud je to možné.

Dospělí a pediatričtí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)

- Použijte tabulku 13 pro stanovení objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné z infuzního vaku odebrat.

Tabulka 13: Pokyny pro doporučené ředění – remdesivir ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok, rekonstituovaný přípravek

Dávka remdesiviru	Objem infuzního vaku s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), který bude použit	Objem 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) k odebrání z infuzního vaku a likvidaci	Potřebný objem rekonstituovaného roztoku remdesiviru
200 mg (2 injekční lahvičky)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekční lahvička)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

POZNÁMKA: Objem 100 ml má být vyhrazen pro pacienty se závažným omezením příjmu tekutin, např. ARDS nebo ledvinovým selháním.

- Odstraňte a zlikvidujte požadovaný objem roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml z vaku za použití injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti dle tabulky 13.
- Odeberte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku remdesiviru injekční stříkačkou vhodné velikosti dle tabulky 13. Veškerý nevyužitý roztok v injekční lahvičce remdesiviru zlikvidujte.
- Požadovaný objem rekonstituovaného roztoku remdesiviru přeneste do příslušného infuzního vaku.
- Jemně obraťte vak 20krát tak, aby se roztok ve vaku promíchal. Neprotřepávejte.
- Připravený roztok je stabilní 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pediatričtí pacienti (ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)

- Koncentrát remdesiviru o koncentraci 100 mg/20 ml (5 mg/ml) dále nařed'te 0,9% roztokem chloridu sodného na fixní koncentraci 1,25 mg/ml.
- Celkový požadovaný objem infuze infuzního roztoku remdesiviru o koncentraci 1,25 mg/ml se vypočítá z pediatrických dávkovacích režimů dle tělesné hmotnosti – 5 mg/kg pro úvodní dávku a 2,5 mg/kg pro každou udržovací dávku.
- Pro pediatrické podání mají být použity malé infuzní vaky s 0,9% roztokem chloridu sodného (např. 25, 50 nebo 100 ml) nebo injekční stříkačka vhodné velikosti. Doporučená dávka se podává intravenózní infuzí v celkovém objemu podle dávky tak, aby se dosáhlo cílové koncentrace remdesiviru 1,25 mg/ml.
- K aplikaci objemů <50 ml lze použít injekční stříkačku.

Po dokončení infuze propláchněte alespoň 30 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1459/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. července 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 12. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY (PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
remdesivirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg (5 mg/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný, další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1459/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE (PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát
remdesivirum
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

(5 mg/ml po rekonstituci)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok remdesivirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Pokud byl přípravek Veklury předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtete „Vaše dítě“ místo „Vy“).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Veklury a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Veklury podáván
3. Jak Vám bude přípravek Veklury podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Veklury uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Veklury a k čemu se používá

Léčivou látkou v přípravku Veklury je remdesivir. Jedná se o antivirový léčivý přípravek používaný k léčbě onemocnění covid-19.

Onemocnění covid-19 je způsobeno virem zvaným koronavirus. Přípravek Veklury brání rozmnožování viru v buňkách, čímž zabraňuje množení viru v těle. To pomáhá tělu překonat virovou infekci a může Vám pomoci se rychleji uzdravit.

Přípravek Veklury má být podáván k léčbě onemocnění covid-19 u:

- dospělých a dětí (ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg), kteří mají zápal plic nebo vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem k usnadnění dýchání, ale nejsou na umělé ventilaci (kde se při zahájení léčby používají mechanické prostředky usnadňující nebo nahrazující spontánní dýchání),
- dospělých a dětí (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem k usnadnění dýchání a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Veklury podáván

Přípravek Veklury Vám obvykle nemá být podáván:

- **jestliže jste alergický(á) na remdesivir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku** (uvedenou v bodě 6).

→ Pokud se Vás to týká, informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Upozornění a opatření

Před zahájením podávání léčivého přípravku Veklury se poraďte se svým lékařem:

- **Pokud máte problémy s ledvinami.** Váš lékař Vás může sledovat, pokud máte problémy s ledvinami, aby zajistil Vaši bezpečnost.
- **Pokud máte sníženou imunitu.** Pokud Váš imunitní systém nepracuje správně, Váš lékař Vás možná bude sledovat důkladněji, aby se ujistil, že léčba bude účinná.

Reakce po infuzi

Přípravek Veklury může po infuzi a během infuze způsobit alergické reakce, včetně anafylaktických reakcí (náhlé život ohrožujících alergických reakcí). Alergické reakce byly pozorovány zřídka.

Frekvenci anafylaktických reakcí nelze z dostupných údajů určit. Možné příznaky:

- Změny krevního tlaku nebo tepu.
- Nízká hladina kyslíku v krvi.
- Vysoká tělesná teplota.
- Dušnost, sípání.
- Otok v oblasti obličeje, rtů, jazyka nebo krku (angioedém).
- Vyrážka.
- Pocit na zvracení.
- Zvracení.
- Pocení.
- Svalový třes.

→ **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte některý z těchto účinků.**

Krevní testy prováděné před zahájením a v průběhu léčby

Pokud Vám má být podáván léčivý přípravek Veklury, mohou Vám být před zahájením léčby provedeny krevní testy. Krevní testy se mohou při léčbě přípravkem Veklury provádět podle posouzení lékaře. Tyto testy mají zjistit případné problémy s ledvinami.

Děti a dospívající

Přípravek Veklury není určen k podávání dětem mladším 4 týdnů nebo dětem s tělesnou hmotností méně než 3 kg. O podávání léčivého přípravku těmto dětem není dostatek informací na to, aby jim mohl být podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Veklury

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a).

Neužívejte s přípravkem Veklury současně chlorochin či hydroxychlorochin.

→ **Informujte svého lékaře, pokud kterýkoli z těchto léčivých přípravků užíváte.**

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná, nebo se domníváte, že můžete být těhotná. K dispozici není dostatek informací k tomu, aby bylo jisté, že je přípravek Veklury bezpečný pro použití v prvním trimestru těhotenství. Přípravek Veklury má být podáván pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje nad potenciálním rizikem pro matku a nenarozené dítě. **Poradte se se svým lékařem o potřebě používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Veklury.**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud kojíte. Přípravek Veklury se vylučuje do mateřského mléka ve velmi malém množství. Vzhledem k omezeným zkušenostem s jeho používáním v období kojení se poraďte se svým lékařem, zda máte v období léčby přípravkem Veklury v kojení pokračovat, nebo zda máte kojení přerušit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek Veklury bude mít vliv na Vaši schopnost řídit.

Přípravek Veklury obsahuje cyklodextrin

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 g sodné soli sulfobutoxybetadexu v jedné 100mg dávce přípravku Veklury (6 g v úvodní dávce). Tato složka je *cyklodextrinový emulzifikátor*, který napomáhá léčivému přípravku se rozptýlit v těle.

Přípravek Veklury obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 212 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 100mg dávce. To odpovídá 10,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku v potravě pro dospělého.

3. Jak Vám bude přípravek Veklury podán

Léčivý přípravek Veklury Vám bude podáván lékařem či zdravotní sestrou infuzí do žíly (*nitrožilní infuzí*) po dobu 30 až 120 minut jednou denně. Během léčby budete pečlivě sledován(a).

Doporučená dávka pro dospělé a děti

	Dospělí	Děti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)	Děti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)
1. den (jednorázová úvodní dávka)	200 mg	200 mg	5 mg na kg tělesné hmotnosti
2. den a dále (jednou denně)	100 mg	100 mg	2,5 mg na kg tělesné hmotnosti

Jak dlouho trvá léčba

	Dospělí	Děti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)	Děti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)
Pacienti, kteří mají zápal plic a vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem	Denně po dobu nejméně 5 dnů . Léčbu je možné prodloužit celkově až na 10 dnů .	Denně po dobu nejméně 5 dnů . Léčbu je možné prodloužit celkově až na 10 dnů .	Denně po dobu celkem až 10 dnů .
Pacienti, kteří nepotřebují doplňkovou léčbu kyslíkem a mají zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19	Denně po dobu 3 dnů , se zahájením do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19.	Denně po dobu 3 dnů , se zahájením do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19.	Neuplatňuje se.

Podrobné informace o tom, jak se infuze Veklury podává, najdete v bodu *Pokyny pro zdravotnické pracovníky*.

Jestliže Vám bylo podáno více nebo méně léčivého přípravku Veklury, než mělo

Veklury podává pouze lékař, je proto nepravděpodobné, že dostanete příliš malou nebo velkou dávku. Jestliže Vám byla podána dávka navíc, nebo jestliže došlo k vynechání dávky, **ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru**.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se mohou stát závažnými:

Vzácné

(mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)

- Alergické reakce po a během infuze. Možné příznaky:
 - Změny krevního tlaku nebo tepu.
 - Nízká hladina kyslíku v krvi.
 - Vysoká tělesná teplota.
 - Dušnost, sípání.
 - Otok v oblasti obličeje, rtů, jazyka nebo krku (angioedém).
 - Vyrážka.
 - Pocit na zvracení.
 - Zvracení.
 - Pocení.
 - Svalový třes.

Není známo

(frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Anafylaktické reakce, anafylaktický šok (náhlé život ohrožující alergické reakce). Příznaky jsou stejné jako u alergických reakcí, avšak reakce je závažnější a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.
 - Sinusová bradykardie (srdce bije s nižší frekvencí než normálně).
- **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud si všimnete některého z těchto účinků.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Krevní testy mohou ukázat zvýšení hladin jaterních enzymů zvaných *aminotransferázy*.
- Krevní testy mohou ukázat, že srážení krve trvá déle.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Bolest hlavy.
- Pocit na zvracení.
- Vyrážka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Veklury uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

- **Před použitím** tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- **Po rekonstituci** je zapotřebí léčivý přípravek Veklury ihned naředit.
- **Po naředění** je léčivý přípravek Veklury určen k okamžitému použití. V případě potřeby lze vaky naředěného roztoku uchovávat až 24 hodin při teplotě do 25 °C nebo 48 hodin v chladničce. Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 48 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Veklury obsahuje

- **Léčivou látkou** je remdesivirum. Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg.
- **Dalšími složkami** jsou: sodná sůl sulfobutoxybetadexu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek Veklury vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je bílý, bělavý až žlutý prášek určený k rekonstituci a poté k naředění roztokem chloridu sodného před podáním pomocí intravenózní infuze. Je dodáván v čiré skleněné injekční lahvičce k jednorázovému použití.

Přípravek Veklury je dostupný v krabičkách obsahujících 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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 GmbH
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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.
Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Pokyny pro zdravotnické pracovníky

Veklury 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok remdesivirum

Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití obsahuje remdesivirum 100 mg ve formě bílého až bělavého až žlutého prášku určeného k rekonstituci a naředění.

Shrnutí léčby

Přípravek Veklury je určen k léčbě onemocnění covid-19 u:

- dospělých a pediatrických pacientů (ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg) s pneumonií, kteří vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby),
- dospělých a pediatrických pacientů (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19.

Přípravek Veklury má být podán ve formě intravenózní infuze v celkovém objemu 25 ml, 50 ml, 100 ml nebo 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného po dobu 30 až 120 minut.

Tabulka 1: Doporučená dávka u dospělých a pediatrických pacientů

	Dospělí	Pediatrickí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)	Pediatrickí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)
1. den (jednorázová úvodní dávka)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. den a dále (jednou denně)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabulka 2: Délka léčby

	Dospělí	Pediatrickí pacienti (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)	Pediatrickí pacienti ve věku nejméně 4 týdny (s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg)
Pacienti s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii	Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů.	Denně po dobu nejméně 5 dnů, ne však více než 10 dnů.	Denně po dobu celkem až 10 dnů.
Pacienti, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progrese do závažného onemocnění covid-19	Denně po dobu 3 dnů, zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění covid-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků.	Denně po dobu 3 dnů, zahájení co nejdříve po stanovení diagnózy onemocnění covid-19 a do 7 dnů od nástupu příznaků.	Neuplatňuje se.

Prášek musí být rekonstituován ve sterilní vodě pro injekci a následně naředěn v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmínek. Naředěný roztok se podává ihned.

Pokud je to klinicky vhodné, má být u pacientů před zahájením podávání remdesviru a během jeho podávání stanovena funkce ledvin.

Monitorujte nežádoucí účinky u pacienta během a po podání infuze. Podrobnosti ohledně hlášení nežádoucích účinků viz níže.

Rekonstituujte prášek

Prášek v injekčních lahvičkách k jednorázovému použití musí být rekonstituován a naředěn za aseptických podmínek.

- Do injekční lahvičky přidejte 19 ml sterilní vody pro injekci, a to pomocí injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti pro danou lahvičku a jehlu zaved'te do středu zátky injekční lahvičky.
- Tím je získán roztok remdesiviru o koncentraci 5 mg/ml.
 - Pokud vakuum nenatáhne sterilní vodu pro injekci do injekční lahvičky, injekční lahvičku nepoužívejte.
- K rekonstituci prášku remdesiviru používejte pouze **sterilní vodu** pro injekci.
- Okamžitě protřepávejte injekční lahvičku po dobu 30 sekund.
- Obsah injekční lahvičky nechte 2 až 3 minuty usadit. Výsledkem má být čirý roztok.
- Pokud není obsah injekční lahvičky zcela rozpuštěn, pokračujte s protřepáváním injekční lahvičky po dobu 30 sekund a pak nechte obsah injekční lahvičky 2 až 3 minuty usadit. Opakujte tento postup podle potřeby, dokud se obsah injekční lahvičky úplně nerozpustí.
- Zkontrolujte, že uzávěr obalu lahvičky nevykazuje žádné závady.
- Roztok použijte pouze v případě, že je čirý a neobsahuje žádné viditelné částice.
- Po rekonstituci okamžitě nařeďte.

Nařeďte koncentrát roztokem chloridu sodného

Rekonstituovaný přípravek Veklury má být naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmínek.

Pokyny k ředění pro dospělé a pediatrické pacienty o tělesné hmotnosti nejméně 40 kg

Ke stanovení objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné odebrat z infuzního vaku, použijte tabulku 3.

Tabulka 3: Pokyny k ředění

Dávka	Velikost infuzního vaku, který má být použit	Objem roztoku chloridu sodného, který má být odebrán z infuzního vaku	Objem rekonstituovaného přípravku Veklury
200 mg (2 injekční lahvičky)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekční lahvička)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Poznámka: 100ml objem infuze je vhodný pouze pro pacienty se závažným omezením příjmu tekutin.

- Odstraňte požadovaný objem roztoku chloridu sodného z infuzního vaku za použití injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti. Viz tabulka 3.
- Odeberte požadovaný objem rekonstituovaného přípravku Veklury za použití injekční stříkačky vhodné velikosti. Viz tabulka 3.
- Rekonstituovaný přípravek Veklury přidejte do infuzního vaku.
- Jemně obraťte vak 20krát tak, aby se roztok ve vaku promíchal. Neprotřepávejte.
- Zahajte podávání naředěného roztoku ihned nebo co nejdříve po dokončení naředění. Naředěný roztok je stabilní 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pokyny k ředění pro pediatrické pacienty ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg

- Koncentrát remdesiviru o koncentraci 100 mg/20 ml (5 mg/ml) dále nařeďte 0,9% roztokem chloridu sodného na fixní koncentraci 1,25 mg/ml.

- Celkový požadovaný objem infuze infuzního roztoku remdesiviru o koncentraci 1,25 mg/ml se vypočítá z pediatrických dávkovacích režimů dle tělesné hmotnosti – 5 mg/kg pro úvodní dávku a 2,5 mg/kg pro každou udržovací dávku.
- Pro pediatrické podání mají být použity malé infuzní vaky s 0,9% roztokem chloridu sodného (např. 25, 50 nebo 100 ml) nebo injekční stříkačka vhodné velikosti. Doporučená dávka se podává intravenózní infuzí v celkovém objemu podle dávky tak, aby se dosáhlo cílové koncentrace remdesiviru 1,25 mg/ml.
- K aplikaci objemů <50 ml lze použít injekční stříkačku.

Podání infuze

- Používejte za podmínek, kdy je možná léčba závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe.
- Naředěný roztok podávejte po dobu 30 až 120 minut rychlostí infuze viz tabulka 4 nebo 5.
- Po dokončení infuze propláchněte alespoň 30 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).
- Naředěný roztok nesmí být současně podáván ve stejné infuzní lince s jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita přípravku Veklury s jinými i.v. roztoky a léčivými přípravky s výjimkou chloridu sodného není známa.

Tabulka 4: Rychlost infuze u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Objem infuzního vaku	Doba infuze	Rychlost infuze
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

Tabulka 5: Rychlost infuze u pediatrických pacientů ve věku nejméně 4 týdny a s tělesnou hmotností nejméně 3 kg, ale nižší než 40 kg

Objem infuzního vaku	Doba infuze	Rychlost infuze ^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 Rychlost infuze lze upravit podle jejího celkového objemu.

Monitorování a hlášení nežádoucích účinků

- Monitorujte nežádoucí účinky u pacienta během a po podání infuze v souladu s lokálními lékařskými postupy.
- Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

Uchovávejte bezpečně přípravek Veklury

- **Před použitím** tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekčních lahvičkách / krabičkách za písmeny EXP.
- Prášek přípravku Veklury je bílé až bělavé až žluté barvy. Barva nemá vliv na stabilitu přípravku.
- **Po rekonstituci** je zapotřebí léčivý přípravek Veklury ihned naředit.
- **Po naředění** je přípravek Veklury určen k okamžitému použití. V případě potřeby lze vak naředěného roztoku uchovávat až 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C). Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 48 hodin.

Nepoužívejte opakovaně ani neuchovávejte nepoužitý prášek přípravku Veklury, rekonstituovaný roztok nebo naředěný roztok.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována