

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Veklury 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg remdesivir. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg/mL διαλύματος remdesivir.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 g νατριούχου σουλφοβουτυλαιθερικού betadex

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα). Λευκή έως υπόλευκη έως κίτρινη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Veklury ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) σε:

- ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg) με πνευμονία που χρήζει χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου (οξυγόνου χαμηλής ή υψηλής ροής ή άλλου μη επεμβατικού αερισμού κατά την έναρξη της θεραπείας)
- ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg) που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19

(βλ. παράγραφο 5.1)

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη λήψη του remdesivir (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν remdesivir σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική. Χρησιμοποιείτε υπό συνθήκες κατά τις οποίες είναι δυνατή η αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.

## Δοσολογία

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς**

	Χορηγούμενη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης		
	Ενήλικες	Παιδιατρικοί ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg)	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)
<b>Ημέρα 1 (εφάπαξ δόση εφόδου)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Ημέρα 2 και μετά (μία φορά την ημέρα)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Πίνακας 2: Διάρκεια θεραπείας**

	Ενήλικες	Παιδιατρικοί ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg)	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)
Ασθενείς με πνευμονία και που χρήζουν χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου	Καθημερινά για τουλάχιστον 5 ημέρες και όχι περισσότερο από 10 ημέρες.	Καθημερινά για τουλάχιστον 5 ημέρες και όχι περισσότερο από 10 ημέρες.	Καθημερινά για έως 10 ημέρες συνολικά.
Ασθενείς που δεν χρήζουν χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19	Καθημερινά για 3 ημέρες, ξεκινώντας το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση της νόσου COVID-19 και εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.	Καθημερινά για 3 ημέρες, ξεκινώντας το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση της νόσου COVID-19 και εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.	Δεν εφαρμόζεται.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του remdesivir δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με eGFR  $\geq$  30 mL/min έχουν λάβει remdesivir για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 χωρίς προσαρμογή της δόσης. Το remdesivir δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με eGFR < 30 mL/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του remdesivir δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι γνωστό εάν η προσαρμογή της δόσης είναι κατάλληλη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του remdesivir σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων και βάρους κάτω των 3 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Ανοσοκατεσταλμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του remdesivir σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Το remdesivir προορίζεται για χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μετά από ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση.

Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδομυϊκή (EM) ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

**Πίνακας 3: Συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης – για την ανασυσταμένη και αραιωμένη κόνι για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση remdesivir σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg**

Όγκος Ασκοῦ Έγχυσης	Χρόνος Έγχυσης	Ρυθμός Έγχυσης
250 mL	30 λεπτά	8,33 mL/λεπτό
	60 λεπτά	4,17 mL/λεπτό
	120 λεπτά	2,08 mL/λεπτό
100 mL	30 λεπτά	3,33 mL/λεπτό
	60 λεπτά	1,67 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,83 mL/λεπτό

**Πίνακας 4: Συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης – για την ανασυσταμένη και αραιωμένη κόνι για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση remdesivir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg**

Όγκος Ασκοῦ Έγχυσης	Χρόνος Έγχυσης	Ρυθμός Έγχυσης <sup>α</sup>
100 mL	30 λεπτά	3,33 mL/λεπτό
	60 λεπτά	1,67 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,83 mL/λεπτό
50 mL	30 λεπτά	1,67 mL/λεπτό
	60 λεπτά	0,83 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,42 mL/λεπτό
25 mL	30 λεπτά	0,83 mL/λεπτό
	60 λεπτά	0,42 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,21 mL/λεπτό

α Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να προσαρμοστεί βάσει του συνολικού όγκου προς έγχυση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων με την έγχυση και των αναφυλακτικών αντιδράσεων

Κατά τη διάρκεια και μετά από τη χορήγηση του remdesivir έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων με την έγχυση και των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, υπέρταση, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υποξία, πυρετό, δύσπνοια, συριγμό, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, ναυτία, έμετο, διαφόρηση και ρίγη. Οι βραδύτεροι ρυθμοί έγχυσης, με μέγιστο χρόνο έγχυσης έως και 120

λεπτά, μπορεί να θεωρηθούν ως δυνητικά ικανοί να αποτρέψουν αυτά τα σημεία και συμπτώματα. Παρακολουθείτε τους ασθενείς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση του remdesivir, εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν remdesivir σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, διακόψτε αμέσως τη χορήγηση του remdesivir και αρχίστε κατάλληλη θεραπεία.

#### Αυξήσεις στις τρανσαμινάσες

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στις τρανσαμινάσες στις κλινικές δοκιμές του remdesivir, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με COVID-19. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να προσδιοριστεί σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη του remdesivir και θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της λήψης του, εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες με το remdesivir σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το remdesivir θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μόνον εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

- Το remdesivir δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT)  $\geq 5$  φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο κατά την έναρξη
  - Το remdesivir θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν:
    - ALT  $\geq 5$  φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με remdesivir. Μπορεί να πραγματοποιηθεί επανέναρξη της χορήγησης όταν η ALT είναι  $< 5$  φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο.
- Η
- Αύξηση της ALT συνοδευόμενη από σημεία ή συμπτώματα ηπατικής φλεγμονής ή αυξανόμενα επίπεδα συζευγμένης χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης ή διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτες σε ζώα σε αρουραίους και πιθήκους, παρατηρήθηκε σοβαρή νεφρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο μηχανισμός αυτής της νεφρικής τοξικότητας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να συσχετίζεται αυτό με τους ανθρώπους.

Θα πρέπει να προσδιορίζεται ο eGFR για όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη του remdesivir και κατά τη διάρκεια της λήψης του, εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Το remdesivir δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με eGFR  $< 30$  mL/λεπτό.

#### Κίνδυνος μειωμένης αντιικής δραστηριότητας κατά τη συγχορήγηση με χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη

Η συγχορήγηση remdesivir και φωσφορικής χλωροκίνης ή θειικής υδροξυχλωροκίνης δεν συνιστάται βάσει *in vitro* δεδομένων που δείχνουν ανταγωνιστική επίδραση της χλωροκίνης στην ενδοκυττάρια μεταβολική δραστηριότητα και την αντιική δραστηριότητα του remdesivir (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

#### Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς:

Δεν είναι σαφές εάν η διάρκεια θεραπείας των τριών ημερών είναι επαρκής για την αποβολή του ιού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, στους οποίους συντελείται ιική απόπτωση. Υπάρχει πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής. Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα μόνο δεδομένα.

#### Έκδοχα

Το Veklury περιέχει έκδοχο νατρίου άλατος σουλφοβουτυλαιθερικού betadex, το οποίο καθάιρεται από και συσσωρεύεται στους νεφρούς στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, γεγονός το οποίο μπορεί δυνητικά να επηρεάσει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία. Επομένως, το

Veklury δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με eGFR < 30 mL/λεπτό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λόγω του ανταγωνισμού που παρατηρήθηκε *in vitro*, η ταυτόχρονη χρήση του remdesivir με φωσφορική χλωροκίνη ή θειική υδροξυχλωροκίνη δεν συνιστάται.

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

###### *Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο remdesivir*

*In vitro*, το remdesivir είναι ένα υπόστρωμα για τις εστεράσες στο πλάσμα και τον ιστό, το ένζυμο CYP3A4 το οποίο μεταβολίζει φάρμακα και είναι ένα υπόστρωμα για τους μεταφορείς πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικού ανιόντος 1B1 (OATP1B1) και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Το GS-704277 (ένας μεταβολίτης του remdesivir) είναι ένα υπόστρωμα για τους OATP1B1 και OATP1B3.

Έχει διεξαχθεί μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το remdesivir. Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι φαρμακοκινητικές επιδράσεις των φαρμάκων που μελετήθηκαν στο remdesivir και τους μεταβολίτες του, GS-704277 και GS-441524.

**Πίνακας 5: Επίδραση άλλων φαρμάκων στο remdesivir και τους μεταβολίτες του, GS-704277 και GS-441524**

Συγχορηγούμενο φάρμακο Δόση (mg)	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Κυκλοσπορίνη 400 εφάπαξ δόση	remdesivir: C <sub>max</sub> ↑49% AUC <sub>inf</sub> ↑89% GS-704277: C <sub>max</sub> ↑151% AUC <sub>inf</sub> ↑197% GS-441524: C <sub>max</sub> ↑17% AUC <sub>inf</sub> ↔ Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση του remdesivir με αναστολείς των OATP1B1/1B3 ή/και της P-gp.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir κατά τη συγχορήγηση του με αναστολείς των OATP1B1 και OATP1B3.
Καρβαμαζεπίνη 300 δύο φορές την ημέρα	remdesivir: C <sub>max</sub> ↓13% AUC <sub>inf</sub> ↓8% GS-704277: C <sub>max</sub> ↔ AUC <sub>inf</sub> ↔ GS-441524: C <sub>max</sub> ↔ AUC <sub>inf</sub> ↓17% Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση του remdesivir με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 ή αναστολείς του CYP3A4.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir κατά τη συγχορήγηση του με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 ή/και της P-gp.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η μελέτη αλληλεπίδρασης διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές.

###### *Επιδράσεις του remdesivir σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

*In vitro*, το remdesivir είναι ένας αναστολέας των CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 και OATP1B3. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα αντίστοιχα κλινικά δεδομένα, η συγχορήγηση ευαίσθητων υποστρωμάτων αυτών των ενζύμων ή/και μεταφορέων θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Το remdesivir επήγγε το CYP1A2 και πιθανώς το CYP3A *in vitro*. Η συγχορήγηση του remdesivir με υποστρώματα του CYP1A2 ή του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητάς τους.

Η δεξαμεθαζόνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και παρόλο που το remdesivir αναστέλλει το CYP3A4, λόγω της ταχείας κάθαρσης του remdesivir μετά από την ΕΦ χορήγηση, το remdesivir είναι απίθανο να έχει σημαντική επίδραση στην έκθεση της δεξαμεθαζόνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (λιγότερες από 300 εκβάσεις κύησης) από τη χρήση του remdesivir σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα σε εκθέσεις του μείζονος μεταβολίτη του remdesivir, οι οποίες ήταν περίπου ίσες με τις θεραπευτικές εκθέσεις στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Το remdesivir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το remdesivir απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή ποιες είναι οι επιδράσεις του στο θηλάζον βρέφος ή στην παραγωγή γάλακτος.

Σε μελέτες σε ζώα, ο μεταβολίτης του νουκλεοσιδικού αναλόγου GS-441524 έχει ανιχνευτεί στο αίμα θηλαζόντων βρεφών αρουραίων μητέρων στις οποίες είχε χορηγηθεί remdesivir. Επομένως, μπορεί να υποτεθεί η απέκκριση του remdesivir και/ή των μεταβολιτών στο γάλα ζώων σε κατάσταση γαλουχίας.

Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του ιού σε βρέφη που είναι αρνητικά στο SARS-CoV-2 και των ανεπιθύμητων ενεργειών από το φάρμακο στα θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με remdesivir λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο για την επίδραση του remdesivir στη γονιμότητα. Σε άρρενες αρουραίους, δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα με τη θεραπεία με remdesivir. Ωστόσο, στα θήλαα αρουραίων παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Η σχέση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το remdesivir προβλέπεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση σε αυτές τις ικανότητες.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε υγιείς εθελοντές είναι οι αυξημένες τρανσαμινάσες (14%) Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς με COVID-19 είναι η ναυτία (4%).

##### Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 6 παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 6: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών**

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Σπάνιες	υπερευαισθησία
Μη γνωστές	αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Συχνές	κεφαλαλγία
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
Μη γνωστές	φλεβοκομβική βραδυκαρδία*
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Συχνές	ναυτία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Πολύ συχνές	τρανσαμινάσες αυξημένες
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές	εξάνθημα
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
Πολύ συχνές	χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>	
Σπάνιες	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση

\*Αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Συνήθως εξομαλύνεται εντός 4 ημερών μετά την τελευταία χορήγηση remdesivir, χωρίς πρόσθετη παρέμβαση.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αυξημένες Τρανσαμινάσες*

Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές, οι αυξήσεις στην ALT, στην ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμφότερα σε άτομα που έλαβαν remdesivir ήταν βαθμού 1 (10%) ή βαθμού 2 (4%). Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ασθενών με COVID-19 (NIAID ACTT-1), σημειώθηκαν εργαστηριακές ανωμαλίες αυξημένης AST και αυξημένης ALT οποιουδήποτε βαθμού ( $\geq 1,25 \times$  ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)) στο 33% και 32% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το 44% και 43% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Βαθμού  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times$  ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)) εργαστηριακές ανωμαλίες αυξημένης AST και αυξημένης ALT σημειώθηκαν στο 6% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το 8% και 6% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική κλινική μελέτη (μελέτη GS-US-540-5773) σε νοσηλευμένους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 που έλαβαν remdesivir για 5 (n=200) ή 10 ημέρες (n=197), σημειώθηκαν εργαστηριακές ανωμαλίες αυξημένης AST και αυξημένης ALT οποιουδήποτε βαθμού στο 40% και 42% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν remdesivir. Βαθμού  $\geq 3$  εργαστηριακές ανωμαλίες αυξημένης AST και αυξημένης ALT σημειώθηκαν στο 7% των ασθενών που έλαβε remdesivir. Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική κλινική μελέτη (μελέτη GS-US-540-5774) σε νοσηλευμένους ασθενείς με μέτρια νόσο COVID-19 που έλαβαν remdesivir για 5 (n=191) ή 10 ημέρες (n=193) συγκριτικά με την καθιερωμένη θεραπεία (n=200), σημειώθηκαν εργαστηριακές ανωμαλίες αυξημένης AST και αυξημένης ALT οποιουδήποτε βαθμού στο 32% και 33% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν remdesivir, και στο 33% και 39% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία. Βαθμού  $\geq 3$  εργαστηριακές ανωμαλίες αυξημένης AST και αυξημένης ALT σημειώθηκαν στο 2% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβε remdesivir, και στο 6% και 8% των ασθενών, αντίστοιχα, που έλαβε καθιερωμένη θεραπεία.

#### *Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος*

Σε μια κλινική μελέτη (NIAID ACTT-1) σε ασθενείς με COVID-19, η επίπτωση του παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης ή του INR (κυρίως Βαθμού 1-2) ήταν υψηλότερη στα άτομα που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση των αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται κατά τη λήψη remdesivir εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Στη Μελέτη GS-US-540-9012, η επίπτωση του χρόνου προθρομβίνης ή του INR ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του remdesivir σε παιδιά ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω και βάρους τουλάχιστον 3 kg με COVID-19 βασίζεται σε δεδομένα από μια Φάσης 2/3, ανοιχτής επισήμανσης κλινική δοκιμή (Μελέτη GS-US-540-5823) που ενέταξε 53 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν remdesivir (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές του remdesivir σε ενήλικες.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το remdesivir θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με το remdesivir.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, άμεσης δράσης αντιϊκά, κωδικός ATC: J05AB16

### Μηχανισμός δράσης

Το remdesivir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο της αδενοσίνης που μεταβολίζεται στα κύτταρα του ξενιστή, προκειμένου να σχηματιστεί ο ενεργός νουκλεοσιδικός τριφωσφορικός μεταβολίτης. Το τριφωσφορικό remdesivir δρα ως ανάλογο της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και ανταγωνίζεται το φυσικό υπόστρωμα της ATP για την ενσωμάτωση σε αναδυόμενες αλυσίδες RNA από τη SARS-CoV-2 RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση RNA, με αποτέλεσμα τον καθυστερημένο τερματισμό της αλυσού κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού του ιικού RNA. Ως πρόσθετος μηχανισμός, το τριφωσφορικό remdesivir μπορεί επίσης να αναστείλει τη σύνθεση του ιικού RNA μετά την ενσωμάτωσή του στο ιικό RNA του προτύπου ως αποτέλεσμα της αναγνωστικής διέλευσης (read-through) από την ιική πολυμεράση, η οποία ενδέχεται να συμβεί παρουσία υψηλότερων συγκεντρώσεων νουκλεοτιδίων. Όταν το νουκλεοτίδιο του remdesivir υπάρχει στο ιικό RNA του προτύπου, η αποτελεσματικότητα της ενσωμάτωσης του συμπληρωματικού φυσικού νουκλεοτιδίου διακυβεύεται, αναστέλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη σύνθεση του ιικού RNA.

### Αντιϊκή δραστηριότητα

Το remdesivir εμφάνισε *in vitro* δραστηριότητα σε κλινικά απομονωμένο SARS-CoV-2 σε πρωτοπαθή επιθηλιακά κύτταρα των ανθρώπινων αεραγωγών με 50% αποτελεσματική συγκέντρωση ( $EC_{50}$ ) 9,9 nM μετά από 48 ώρες θεραπείας. Το remdesivir ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό του SARS-CoV-2 στις συνεχείς κυτταρικές σειρές ανθρώπινου πνευμονικού επιθηλίου Calu-3 και A549-hACE2, με τιμές  $EC_{50}$  280 nM μετά από 72 ώρες θεραπείας και 115 nM μετά από 48 ώρες θεραπείας, αντίστοιχα. Οι τιμές  $EC_{50}$  του remdesivir έναντι του SARS-CoV-2 σε κύτταρα Vero ήταν 137 nM στις 24 ώρες και 750 nM στις 48 ώρες μετά από τη θεραπεία.

Η αντιική δραστηριότητα του remdesivir δέχθηκε ανταγωνισμό από τη φωσφορική χλωροκίνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο όταν τα δύο φάρμακα συνεπώαστηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις σε HEp-2 κύτταρα επιμολυσμένα με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Οι υψηλότερες τιμές EC<sub>50</sub> του remdesivir παρατηρήθηκαν με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις της φωσφορικής χλωροκίνης. Οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις της φωσφορικής χλωροκίνης μείωσαν τον σχηματισμό του τριφωσφορικού remdesivir σε κύτταρα A549-hACE2, HEp-2 και σε φυσιολογικά ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα.

Βάσει *in vitro* εξέτασης, το remdesivir διατήρησε παρόμοια αντιική δραστηριότητα (μεταβολή < 2,5 φορές) έναντι κλινικά απομονωμένων στελεχών παραλλαγών του SARS-CoV-2 που περιείχαν την υποκατάσταση P323L στην ιική πολυμεράση, συμπεριλαμβανομένων των Άλφα (B.1.1.7), Βήτα (B.1.351), Γάμμα (P.1), Έψιλον (B.1.429), Κάπα (B.1.617.1), Λάμδα (C.37), Γιώτα (B.1.526) και Ζήτα (P.2), σε σύγκριση με τα προηγούμενα απομονωμένα στελέχη SARS-CoV-2 (τύπος A). Για τα κλινικά απομονωμένα στελέχη των παραλλαγών Δέλτα (B.1.617.2) και Όμικρον (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 και BA.5), το remdesivir διατήρησε επίσης την αντιική δραστηριότητα (μεταβολή < 0,7 φορές) σε σχέση με τα απομονωμένα στελέχη τύπου A SARS-CoV-2. Η αντιική δραστηριότητα του remdesivir έναντι των παραλλαγών του SARS-CoV-2 παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Αντιική δραστηριότητα του remdesivir έναντι κλινικών απομονωμένων στελεχών παραλλαγών του SARS-CoV-2**

Τύπος SARS-CoV-2	Χώρα όπου αναγνωρίστηκε για Πρώτη Φορά	Ονοματολογία ΠΟΥ	Βασικές Υποκαταστάσεις	EC <sub>50</sub> remdesivir (nM)	Πολλαπλάσια μεταβολή στην Ευπάθεια	Μεταβολή στην Ευπάθεια
A	ΗΠΑ	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Ηνωμένο Βασίλειο	Άλφα	P323L	192	1,58	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
B.1.351	Νότια Αφρική	Βήτα	P323L	141	1,19	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
P.1	Βραζιλία	Γάμμα	P323L	97	0,82	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
B.1.617.2	Ινδία	Δέλτα	P323L, G671S	70	0,59	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
B.1.429	ΗΠΑ	Έψιλον	P323L	210	1,94	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
P.2	Βραζιλία	Ζήτα	P323L	151	1,17	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
B.1.526	ΗΠΑ	Γιώτα	P323L	258	2,33	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
B.1.617.1	Ινδία	Κάπα	P323L	77	0,63	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
C.37	Περού	Λάμδα	P323L	175	1,37	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
B.1.1.529	Νότια Αφρική	Όμικρον	P323L	44	0,45	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
BA.1			P323L	25	0,23	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
BA.2			P323L	33	0,20	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
BA.2.12.1			P323L	25	0,15	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
BA.4			P323L	106	0,66	Καμία μεταβολή <sup>α</sup>
BA.5			P323L			Καμία μεταβολή <sup>α</sup>

<sup>α</sup> Πολλαπλάσιο μεταβολής: η τιμή < 2,5 δεν είναι σημαντική. Καμία παραλλαγή δεν δείχνει μείωση στην ευπάθεια.

## Αντοχή

### Σε Κυτταρική Καλλιέργεια

Κλινικά απομονωμένα στελέχη SARS-CoV-2 με μειωμένη ευπάθεια στο remdesivir επιλέχθηκαν σε κυτταρική καλλιέργεια. Σε μία επιλογή με GS-441524, το γονικό νουκλεοσίδιο του remdesivir, προέκυψαν ικά αποθέματα που εξέφραζαν συνδυασμούς υποκαταστάσεων αμινοξέων στα V166A, N198S, S759A, V792I, C799F και C799R στην RNA πολυμεράση που εξαρτάται από το ιικό RNA, οδηγώντας σε μεταβολές της EC<sub>50</sub> πολλαπλάσιες κατά 2,7 έως και 10,4 φορές. Κατά τη μεμονωμένη εισαγωγή σε έναν ανασυνδυασμένο ιό άγριου τύπου μέσω κατευθυνόμενης ως προς τη θέση μεταλλαξινέυσης, παρατηρήθηκε ευπάθεια μειωμένη κατά 1,7 έως 3,5 φορές. Σε μια δεύτερη επιλογή με το remdesivir και χρήση ενός απομονωμένου στελέχους SARS-CoV-2 που περιείχε την υποκατάσταση P323L στην ιική πολυμεράση, προέκυψε μία υποκατάσταση αμινοξέος στο V166L.

Ανασυνδυασμένοι ιοί με υποκαταστάσεις μόνο στο P323L ή στον συνδυασμό P323L+V166L επέδειξαν μεταβολές επί 1,3 και 1,5 φορές στην ευπάθεια στο remdesivir, αντίστοιχα.

Το προφίλ αντοχής του remdesivir σε κυτταρική καλλιέργεια, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ιός των τροφτικών CoV της ηπατίτιδας των ποντικών εντόπισε δύο υποκαταστάσεις (F476L και V553L) στην εξαρτώμενη από ιογενές RNA πολυμεράση RNA σε υπολείμματα που διατηρήθηκαν στα CoV, γεγονός το οποίο οδήγησε σε (5,6 φορές) μειωμένη ευπάθεια στο remdesivir. Η εισαγωγή των αντίστοιχων υποκαταστάσεων (F480L και V557L) στο SARS-CoV οδήγησε σε 6 φορές μειωμένη ευπάθεια στο remdesivir στην κυτταρική καλλιέργεια και εξασθένησε την παθογονικότητα του SARS-CoV σε μοντέλο ποντικού. Κατά τη μεμονωμένη εισαγωγή σε έναν ανασυνδυασμένο ιό SARS-CoV-2, οι αντίστοιχες υποκαταστάσεις στα F480L και V557L οδήγησαν εκάστη σε 2 φορές μειωμένη ευπάθεια στο remdesivir.

#### *Σε Κλινικές Δοκιμές*

Στη μελέτη NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), από τους 61 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα αλληλούχισης κατά την έναρξη και μετά την έναρξη, το ποσοστό των αναδυόμενων υποκαταστάσεων στην εξαρτώμενη από την ιική RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση ήταν παρόμοιο σε ασθενείς υπό θεραπεία με Veklury συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Σε 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Veklury, παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις στην RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση, οι οποίες είχαν εντοπιστεί προηγουμένως στα πειράματα επιλογής αντοχής (V792I ή C799F) και συνδέθηκαν με μικρό πολλαπλάσιο μεταβολής στην ευπάθεια στο remdesivir ( $\leq 3,4$  φορές). Καμία άλλη υποκατάσταση στην RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Veklury δεν συνδέθηκε με αντοχή στο remdesivir.

Στη μελέτη GS-US-540-9012, από τους 244 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα αλληλούχισης κατά την έναρξη και μετά την έναρξη, το ποσοστό των αναδυόμενων υποκαταστάσεων στην ιική RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση ήταν παρόμοιο σε ασθενείς υπό θεραπεία με Veklury συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Veklury, προέκυψε μία υποκατάσταση στην RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (A376V) και συνδέθηκε με μείωση στην ευπάθεια στο remdesivir *in vitro* (12,6 φορές). Καμία άλλη υποκατάσταση που παρατηρήθηκε στην RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση ή σε άλλες πρωτεΐνες του συμπλέγματος αντιγραφής-μεταγραφής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Veklury δεν συνδέθηκε με αντοχή στο remdesivir.

Στη μελέτη GS-US-540-5823, μεταξύ των ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα αλληλούχισης κατά την έναρξη και μετά την έναρξη, παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις στην εξαρτώμενη από την ιική RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση (A656P και G670V) σε έναν από τους 23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με remdesivir. Οι υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν δεν έχουν σχετιστεί με αντοχή στο remdesivir.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με COVID-19*

##### Μελέτη NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή αξιολόγησε το remdesivir 200 mg μία φορά την ημέρα για 1 ημέρα, ακολουθούμενο από remdesivir 100 mg μία φορά την ημέρα για έως και 9 ημέρες (για συνολικά έως και 10 ημέρες ενδοφλεβίως χορηγούμενης θεραπείας) σε νοσηλευμένους ενήλικες ασθενείς με COVID-19 με ενδείξεις συμμετοχής του κατώτερου αναπνευστικού. Η δοκιμή ενέταξε 1.062 νοσηλευμένους ασθενείς: 159 (15%) ασθενείς με ήπια/μέτρια νόσο (15% σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας) και 903 (85%) ασθενείς με σοβαρή νόσο (85% σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας). Η ήπια/μέτρια νόσος ορίστηκε ως SpO<sub>2</sub> > 94% και αναπνευστική συχνότητα < 24 αναπνοές/λεπτό χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο. Η σοβαρή νόσος ορίστηκε ως SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94% σε αέρα δωματίου, αναπνευστική συχνότητα  $\geq$  24 αναπνοές/λεπτό και ανάγκη για οξυγόνο ή ανάγκη για μηχανικό αερισμό. Συνολικά 285 ασθενείς (26,8%) (n=131 έλαβαν remdesivir) ήταν υπό μηχανικό αερισμό/οξυγόνωση με εξωσωματική μεμβράνη (ECMO). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν ανά βαρύτητα νόσου κατά την ένταξη για τη λήψη remdesivir (n=541) ή εικονικού φαρμάκου (n=521) σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία.

Η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 59 έτη και το 36% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Το εξήντα τέσσερα επί τοις εκατό ήταν άνδρες, το 53% ήταν Λευκοί, το 21% ήταν Μαύροι, το 13% ήταν Ασιάτες. Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η υπέρταση (51%), η παχυσαρκία (45%) και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (31%). Η κατανομή των συννοσηροτήτων ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας.

Περίπου το 38,4% (208/541) των ασθενών έλαβε κύκλο θεραπείας 10 ημερών με remdesivir.

Το κύριο κλινικό καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την ανάρρωση σε διάστημα 29 ημερών μετά την τυχαιοποίηση, το οποίο ορίζεται είτε ως εξιτήριο από το νοσοκομείο (με ή χωρίς περιορισμούς της δραστηριότητας και με ή χωρίς απαιτήσεις κατ' οίκον χορήγησης οξυγόνου) είτε ως νοσηλεία, αλλά χωρίς την ανάγκη για συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου και συνεχιζόμενη ιατρική περίθαλψη. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάρρωση ήταν 10 ημέρες στην ομάδα του remdesivir συγκριτικά με τις 15 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος ποσοστιαίας ανάρρωσης 1,29, [95% ΔΕ 1,12 έως 1,49],  $p < 0,001$ ).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον χρόνο έως την ανάρρωση στο στρώμα των ασθενών με ήπια-μέτρια νόσο κατά την ένταξη ( $n=159$ ). Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάρρωση ήταν 5 ημέρες στην ομάδα του remdesivir και 7 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος ποσοστιαίας ανάρρωσης 1,10 [95% ΔΕ 0,8 έως 1,53]). Οι πιθανότητες βελτίωσης ανά κατηγορίες τακτικής κλίμακας στην ομάδα του remdesivir την Ημέρα 15 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ως εξής: λόγος πιθανοτήτων, 1,2 [95% ΔΕ 0,7 έως 2,2,  $p = 0,562$ ].

Μεταξύ των ασθενών με σοβαρή νόσο κατά την ένταξη ( $n=903$ ), ο διάμεσος χρόνος έως την ανάρρωση ήταν 12 ημέρες στην ομάδα του remdesivir σε σύγκριση με 19 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος ποσοστιαίας ανάρρωσης 1,34, [95% ΔΕ 1,14 έως 1,58],  $p < 0,001$ ). Οι πιθανότητες βελτίωσης ανά κατηγορίες τακτικής κλίμακας στην ομάδα του remdesivir την Ημέρα 15 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ως εξής: λόγος πιθανοτήτων, 1,6 [95% ΔΕ 1,3 έως 2,0].

Συνολικά, οι πιθανότητες βελτίωσης ανά κατηγορίες τακτικής κλίμακας ήταν υψηλότερες στην ομάδα του remdesivir την Ημέρα 15 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος πιθανοτήτων, 1,6 [95% ΔΕ 1,3 έως 1,9],  $p < 0,001$ ).

Η θνητότητα 29 ημερών στον συνολικό πληθυσμό ήταν 11,6% για την ομάδα του remdesivir έναντι 15,4% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου, 0,73, [95% CI 0,52 έως 1,03],  $p=0,07$ ). Στον Πίνακα 8 αναφέρεται μια post hoc ανάλυση της θνητότητας 29 ημερών ανά κατηγορίες τακτικής κλίμακας.

**Πίνακας 8: Εκβάσεις θνητότητας 29 ημερών ανά κατηγορίες τακτικής κλίμακας<sup>α</sup> κατά την έναρξη –Δοκιμή NIAID ACTT-1**

	Τακτική κλίμακα κατά την έναρξη			
	5		6	
	Ανάγκη για οξυγόνο χαμηλής ροής		Ανάγκη για οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό	
	Remdesivir (N=232)	Εικονικό φάρμακο (N=203)	Remdesivir (N=95)	Εικονικό φάρμακο (N=98)
<b>Θνητότητα 29 ημερών</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Λόγος κινδύνου<sup>β</sup> (95% CI)</b>	0,30 (0,14, 0,64)		1,02 (0,54, 1,91)	

α Όχι προκαθορισμένη ανάλυση.

β Οι λόγοι κινδύνου για τις υποομάδες με βάση τη βαθμολογία της τακτικής κλίμακας κατά την έναρξη προέρχονται από μη διαστρωματωμένα μοντέλα Cox αναλογικών κινδύνων.

### Μελέτη GS-US-540-5773 σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19

Μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική κλινική μελέτη (Μελέτη 5773) ασθενών ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2, κορεσμό οξυγόνου  $\leq 94\%$  σε αέρα δωματίου και ακτινογραφικές ενδείξεις πνευμονίας συνέκρινε 200 ασθενείς που έλαβαν remdesivir για 5 ημέρες με 197 ασθενείς που έλαβαν remdesivir για 10 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 200 mg remdesivir την Ημέρα 1 και 100 mg μία φορά την ημέρα τις επόμενες ημέρες, συν την καθιερωμένη θεραπεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική κατάσταση την Ημέρα 14, όπως αξιολογήθηκε βάσει τακτικής κλίμακας 7 σημείων που κυμαινόταν από το εξιτήριο από το νοσοκομείο έως τα αυξανόμενα επίπεδα οξυγόνου και την αναπνευστική υποστήριξη έως τον θάνατο.

Οι πιθανότητες βελτίωσης την Ημέρα 14 για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε κύκλο 10 ημερών με remdesivir σε σύγκριση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε κύκλο 5 ημερών με remdesivir ήταν 0,67 (λόγος πιθανοτήτων), [95% ΔΕ 0,46 έως 0,98]. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές ανισορροπίες στην κλινική κατάσταση κατά την έναρξη. Μετά την προσαρμογή για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη, οι πιθανότητες βελτίωσης την Ημέρα 14 ήταν 0,75 (λόγος πιθανοτήτων), [95% ΔΕ 0,51 έως 1,12]. Επιπλέον, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ανάρρωσης ή τα ποσοστά θνητότητας στις ομάδες των 5 ημερών και των 10 ημερών μετά την προσαρμογή για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη. Η θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας ήταν 12% έναντι 14% στις ομάδες θεραπείας 5 και 10 ημερών, αντίστοιχα.

### Μελέτη GS-US-540-9012 σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19 και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της θεραπείας με remdesivir σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, όπου συμμετείχαν 562 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 8 εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg) με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19 και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη της νόσου σε νοσηλεία. Οι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ήταν: ηλικία  $\geq 60$  ετών, χρόνια πνευμονοπάθεια, υπέρταση, καρδιαγγειακή ή αγγειοεγκεφαλική νόσο, σακχαρώδη διαβήτης, παχυσαρκία, κατάσταση ανοσοκαταστολής, χρόνια ήπια ή μέτρια νεφροπάθεια, χρόνια ηπατοπάθεια, ενεργό καρκίνο ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι εμβολιασμένοι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με remdesivir έλαβαν 200 mg την Ημέρα 1 και 100 mg μία φορά την ημέρα τις επόμενες ημέρες για συνολικά 3 ημέρες ενδοφλεβίως χορηγούμενης θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1, διαστρωματώθηκαν ανά διαμονή σε εξειδικευμένες εγκαταστάσεις νοσηλείας (ναι/όχι), ηλικία ( $< 60$  έναντι  $\geq 60$  ετών) και περιοχή (ΗΠΑ έναντι εκτός ΗΠΑ) για τη λήψη remdesivir (n=279) ή εικονικού φαρμάκου (n=283), σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία.

Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν τα 50 έτη (με το 30% των ασθενών να είναι ηλικίας 60 ετών και άνω), 52% ήταν άνδρες, 80% ήταν Λευκοί, 8% ήταν Μαύροι, 2% ήταν Ασιάτες, 44% ήταν Ισπανικής ή Λατινοαμερικανικής καταγωγής, ο διάμεσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν σακχαρώδης διαβήτης (62%), παχυσαρκία (56%) και υπέρταση (48%). Η διάμεση (Q1, Q3) διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη θεραπεία ήταν 5 (3,6) ημέρες. Το διάμεσο υκό φορτίο ήταν 6,3 log<sub>10</sub> αντίγραφα/mL κατά την έναρξη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας με remdesivir και εικονικό φάρμακο. Η post hoc διερευνητική ανάλυση προαιρετικών δειγμάτων βιοδεικτών έδειξε ότι 14,8% των ασθενών ήταν ορολογικά θετικοί κατά την έναρξη και 37,7% ήταν ορολογικά αρνητικοί (47,5% δεν συναίνεσαν στην προαιρετική συλλογή βιοδεικτών).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με νοσηλεία σχετιζόμενη με τη νόσο COVID-19 (οριζόμενη ως τουλάχιστον 24 ώρες εντατικής φροντίδας) ή θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας. Συμβάντα (νοσηλεία σχετιζόμενη με τη νόσο COVID-19 ή θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας) εμφανίστηκαν σε 2 (0,7%) ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με 15 (5,3%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο εικονικό φάρμακο, το οποίο καταδεικνύει μια μείωση 87% στη σχετιζόμενη με τη νόσο COVID-19 νοσηλεία ή τη θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας

σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου, 0,134 [95% CI, 0,031 έως 0,586],  $p=0,0076$ ). Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,6% (95% CI, 1,8% έως 7,5%). Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι την Ημέρα 28. Έξι από τα 17 συμβάντα νοσηλείας σημειώθηκαν σε συμμετέχοντες με γνωστή ορολογική κατάσταση κατά την έναρξη (ορολογικά θετικοί:  $n=0$  στην ομάδα του remdesivir και  $n=2$  στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ορολογικά αρνητικοί:  $n=2$  στην ομάδα του remdesivir και  $n=2$  στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Έντεκα από τα 17 συμβάντα νοσηλείας σημειώθηκαν σε συμμετέχοντες με άγνωστη ορολογική κατάσταση κατά την έναρξη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και κανένα συμβάν δεν σημειώθηκε στην ομάδα του remdesivir. Δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την αποτελεσματικότητα στις υποομάδες που διαστρωματώθηκαν κατά ορολογική κατάσταση λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με γνωστή ορολογική κατάσταση και των συνολικά χαμηλών ποσοστών συμβάντων.

## QT

Τα τρέχοντα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν κίνδυνο παράτασης του QT, αλλά η παράταση του QT δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ανθρώπους.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μελέτη GS-US-540-5823 είναι μια μελέτη ενός σκέλους, ανοιχτής επισήμανσης, στην οποία αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια του remdesivir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 28 ημερών και βάρους τουλάχιστον 3 kg με COVID-19 ( $n=53$ ). Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν δευτερεύοντα και αναλύθηκαν περιγραφικά, συνεπώς θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη.

Οι ασθενείς βάρους  $\geq 40$  kg έλαβαν remdesivir 200 mg την Ημέρα 1 και στη συνέχεια remdesivir 100 mg μία φορά την ημέρα τις επόμενες ημέρες (δηλ., τη δόση για ενήλικες), οι ασθενείς βάρους  $\geq 3$  kg έως  $< 40$  kg έλαβαν remdesivir 5 mg/kg την Ημέρα 1 και στη συνέχεια remdesivir 2,5 mg/kg μία φορά την ημέρα τις επόμενες ημέρες. Η διάμεση έκθεση στο remdesivir ήταν 5 (1, 10) ημέρες.

Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν τα 7 έτη (εύρος: 0,1 έως 17 ετών), 57% ήταν θήλεα, το διάμεσο βάρος ήταν 24,6 kg (εύρος: 4 kg έως 192 kg). Συνολικά 19 ασθενείς (37%) ήταν παχύσαρκοι [ΔΜΣ για ηλικία  $\geq 95^\circ$  εκατοστημόριο), 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) και 4 (80%) ασθενείς στις κούρτες 1, 2, 3, 4 και 8, αντίστοιχα. Συνολικά 12 ασθενείς (23%) ήταν υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό (βαθμολογία 2 σε τακτική κλίμακα 7 σημείων), 18 (34%) ήταν υπό μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή οξυγόνο υψηλής ροής (βαθμολογία 3), 10 (19%) ήταν υπό οξυγόνο χαμηλής ροής (βαθμολογία 4) και 13 (25%) ήταν υπό αέρα δωματίου (βαθμολογία 5), κατά την έναρξη. Η συνολική διάμεση (Q1, Q3) διάρκεια των συμπτωμάτων και της νοσηλείας πριν από την πρώτη δόση remdesivir ήταν 5 (3, 7) ημέρες και 1 (1, 3) ημέρα, αντίστοιχα.

Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή από την έναρξη στην κλινική κατάσταση [αξιολογούμενη σε μια τακτική κλίμακα 7 βαθμών που κυμαινόταν από τον θάνατο (βαθμολογία 1) έως το εξιτήριο από το νοσοκομείο (βαθμολογία 7)] ήταν +2,0 (1,0, 4,0) βαθμοί την Ημέρα 10. Στα άτομα με τακτική βαθμολογία  $\leq 5$  βαθμών κατά την έναρξη, το ποσοστό που είχαν βελτίωση της κλινικής κατάστασης  $\geq 2$  βαθμών την Ημέρα 10 ήταν 75,0% (39/52). Ο διάμεσος (Q1, Q3) χρόνος έως την ανάρρωση ήταν 7 (5, 16) ημέρες. Συνολικά, 60% των ασθενών έλαβε εξιτήριο έως την Ημέρα 10. Οι περισσότεροι ασθενείς 92% (49/53) έλαβαν τουλάχιστον 1 συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο εκτός του remdesivir για τη θεραπεία της νόσου COVID-19, συμπεριλαμβανομένων ανοσορρυθμιστών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων. Τρεις ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το remdesivir σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του remdesivir έχουν διερευνηθεί σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με COVID-19.

### Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του remdesivir και του επικρατούντος κυκλοφορούντος μεταβολίτη GS-441524 έχουν αξιολογηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δοσολογικού σχήματος ενηλίκων remdesivir, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκε στο τέλος της έγχυσης, ανεξάρτητα από το επίπεδο της δόσης, και μειώθηκε γρήγορα στη συνέχεια με ημίσεια ζωή περίπου 1 ώρας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του GS-441524 στο πλάσμα παρατηρήθηκαν στις 1,5 έως 2,0 ώρες μετά από την έγχυση 30 λεπτών.

### Κατανομή

Το remdesivir δεσμεύεται κατά περίπου 93% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (δεδομένα ex vivo), με το ελεύθερο κλάσμα να κυμαίνεται από 6,4% έως 7,4%. Η δέσμευση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 έως 10 μΜ, χωρίς ενδείξεις για κορεσμό της δέσμευσης του remdesivir. Μετά από εφάπαξ δόση 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivir σε υγιή άτομα, ο λόγος αίματος προς πλάσμα της [<sup>14</sup>C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,68 στα 15 λεπτά από την έναρξη της έγχυσης, αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνοντας λόγο 1,0 στις 5 ώρες, υποδεικνύοντας τη διαφορετική κατανομή του remdesivir και των μεταβολιτών του στο πλάσμα ή τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος.

### Βιομετασχηματισμός

Το remdesivir μεταβολίζεται εκτενώς ενδοκυττάρια στο φαρμακολογικά δραστικό νουκλεοσιδικό ανάλογο τριφωσφορικού GS-443902 (σηματίζεται ενδοκυττάρια). Το μονοπάτι μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει την υδρόλυση μέσω εστερασών, η οποία οδηγεί στον σχηματισμό του ενδιάμεσου μεταβολίτη, GS-704277. Στο ήπαρ, η καρβοξυλεστεράση 1 και η καθεψίνη Α είναι οι εστεράσες που ευθύνονται για το 80% και το 10% του μεταβολισμού του remdesivir, αντίστοιχα. Η διάσπαση της φωσφοραμιδάτης, ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση σχηματίζει το ενεργό τριφωσφορικό, GS-443902. Η αποφωσφορυλίωση όλων των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη, GS-441524, ο οποίος δεν επαναφωσφορυλιώνεται αποτελεσματικά από μόνος του. Η αποκύνωση του remdesivir ή/και των μεταβολιτών του, ακολουθούμενη από επακόλουθη μετατροπή μεσολαβούμενη από τη ροδανάση παράγει θειοκυανικό ανιόν. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα θειοκυανικού που ανιχνεύθηκαν μετά από χορήγηση 100 mg και 200 mg remdesivir ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα ενδογενή επίπεδα στο ανθρώπινο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ Ε.Φ. δόση 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivir, η μέση συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν 92%, η οποία αποτελούνταν από περίπου 74% και 18% ανάκτηση στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα. Η πλειονότητα της ανακτηθείσας δόσης του remdesivir στα ούρα ήταν GS-441524 (49%), ενώ το 10% ανακτήθηκε ως remdesivir. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι το κύριο μονοπάτι αποβολής για το GS-441524. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του remdesivir και του GS-441524 ήταν περίπου 1 και 27 ώρες, αντίστοιχα.

### Φαρμακοκινητική του remdesivir και μεταβολίτες σε ενήλικες με COVID-19

Οι φαρμακοκινητικές εκθέσεις του remdesivir και των μεταβολιτών του σε ενήλικες με COVID-19 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: ΦΚ παράμετροι<sup>α</sup> πολλαπλών δόσεων του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-441524 και GS-704277) μετά από ΕΦ χορήγηση remdesivir 100 mg σε ενήλικες με COVID-19**

Παράμετροι Μέση τιμή <sup>β</sup> (95%CI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	ND	61.5 (56,5, 66,8)	ND

CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, ND=Μη ανιχνεύσιμο (24 ώρες μετά τη δόση)

α. Εκτιμήσεις πληθυσμιακής ΦΚ για ΕΦ έγχυση remdesivir διάρκειας 30 λεπτών για 3 ημέρες (Μελέτη GS-US-540-9012, n=147).

β. Γεωμετρικές μέσες εκτιμήσεις

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### Φύλο, φυλή και ηλικία

Βάσει φύλου, φυλής και ηλικίας, οι φαρμακοκινητικές διαφορές στις εκθέσεις του remdesivir αξιολογήθηκαν με τη χρήση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης. Το φύλο και η φυλή δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-704277 και GS-441524). Οι φαρμακοκινητικές εκθέσεις του μεταβολίτη GS-441524 ήταν μετριώς αυξημένες σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 ηλικίας  $\geq 60$  ετών. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Μοντέλα πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής για το remdesivir και τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες του (GS-704277 και GS-441524), τα οποία αναπτύχθηκαν με τη χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων από μελέτες σε υγιή άτομα και σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με COVID-19, χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη των φαρμακοκινητικών εκθέσεων σε 50 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 28$  ημερών έως  $< 18$  ετών και βάρους  $\geq 3$  kg (Μελέτη GS-US-540-5823) (Πίνακας 10). Οι γεωμετρικές μέσες εκθέσεις (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> και C<sub>tau</sub>) για τους συγκεκριμένους ασθενείς στις δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν υψηλότερες για το remdesivir (44% έως 147%), GS-441524 (-21% έως 25%) και το GS-704277 (7% έως 91%) σε σύγκριση με εκείνες στους ενήλικες νοσηλευμένους ασθενείς με COVID-19. Οι αυξήσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

**Πίνακας 10: Εκτίμηση παραμέτρων φαρμακοκινητικής<sup>α</sup> του remdesivir, του GS-441524 και του GS-704277 πλάσματος σε σταθερή κατάσταση, σε παιδιατρικούς και ενήλικες νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19**

Παράμετροι Μέση Τιμή <sup>β</sup>	Παιδιατρικοί ασθενείς					Ενήλικες νοσηλευόμενοι ασθενείς (N=277)
	Κοόρτη 1 12 έως <18 ετών και Βάρους $\geq 40$ kg (N=12)	Κοόρτη 8 <12 ετών και Βάρους $\geq 40$ kg (N=5)	Κοόρτη 2 28 ημερών έως <18 ετών και βάρους 20 έως <40 kg (N=12)	Κοόρτη 3 28 ημερών έως <18 ετών και Βάρους 12 έως <20 kg (N=11)	Κοόρτη 4 28 ημερών έως <18 ετών και βάρους 3 έως <12 kg (N=10)	
<b>Remdesivir</b>						
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/mL)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
C <sub>max</sub> (ng/mL)	197	162	181	158	202	170
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/mL)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
C <sub>max</sub> (ng/mL)	307	278	423	444	390	233
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/mL)	815	537	754	734	691	501

α. Οι παράμετροι ΦΚ προσομοιώθηκαν με τη χρήση μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ με διάρκεια 0,5 ώρας για τις εγχύσεις remdesivir



β Γεωμετρικές μέσες εκτιμήσεις.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς προέρχονται από τη μελέτη GS US 540 5823. Οι ασθενείς έλαβαν 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενο από remdesivir 100 mg μία φορά την ημέρα για τις επόμενες ημέρες (Κοόρτη 1 και 8) ή 5 mg/kg την Ημέρα 1, ακολουθούμενο από remdesivir 2,5 mg/kg μία φορά την ημέρα για τις επόμενες ημέρες (Κοόρτη 2-4), με συνολική διάρκεια θεραπείας έως 10 ημέρες.

Οι ενήλικες νοσηλευόμενοι ασθενείς προέρχονται από τη μελέτη CO US 540 5844 (μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αντιικής δραστηριότητας του remdesivir σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19).

Οι ασθενείς έλαβαν 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενο από remdesivir 100 mg μία φορά την ημέρα για τις επόμενες ημέρες (συνολική διάρκεια θεραπείας 10 ημέρες).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του remdesivir και του GS-441524 στη νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί. Το remdesivir δεν καθαίρεται αμετάβλητο στα ούρα σε οποιαδήποτε σημαντική έκταση, αλλά ο κύριος μεταβολίτης του, το GS-441524, καθαίρεται από τους νεφρούς και τα επίπεδα του μεταβολίτη στο πλάσμα μπορεί θεωρητικά να αυξηθούν στους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Το έκδοχο νατριούχου άλατος σουλφοβουτυλαιθερικού betadex καθαίρεται από και συσσωρεύεται στους νεφρούς στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Το Veklury δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με eGFR < 30 mL/λεπτό.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του remdesivir και του GS-441524 στην ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί. Ο ρόλος του ήπατος στον μεταβολισμό του remdesivir είναι άγνωστος.

#### *Νοσηλεία*

Οι φαρμακοκινητικές εκθέσεις του remdesivir σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή πνευμονία από COVID-19 ήταν γενικά εντός του εύρους της έκθεσης σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς. Τα επίπεδα των μεταβολιτών GS-704277 και GS-441524 ήταν μετρίως αυξημένα.

#### *Αλληλεπιδράσεις*

Το remdesivir ανέστειλε το CYP3A4 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5). Σε φυσιολογικά σχετικές συγκεντρώσεις (σταθερής κατάστασης), το remdesivir ή οι μεταβολίτες του GS-441524 και GS-704277 δεν ανέστειλαν τα CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 2D6 *in vitro*. Το remdesivir δεν είναι χρονοεξαρτώμενος αναστολέας των ενζύμων CYP450 *in vitro*.

Το remdesivir επήγε το CYP1A2 και δυνητικά το CYP3A4, αλλά όχι το CYP2B6 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα *in vitro* δεδομένα δεν υποδεικνύουν κλινικά σχετική αναστολή των UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ή 2B7 από το remdesivir ή τους μεταβολίτες του GS-441524 και GS-704277. Το remdesivir, αλλά όχι οι μεταβολίτες του, ανέστειλε το UGT1A1 *in vitro*.

Για τους GS-441524 και GS-704277, το μόνο ένζυμο για το οποίο ανιχνεύτηκε μεταβολισμός ήταν το UGT1A3.

Το remdesivir ανέστειλε το OAT3, το MATE1, το OCT1, το OATP1B1 και το OATP1B3 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε φυσιολογικά σχετικές συγκεντρώσεις, το remdesivir και οι μεταβολίτες του δεν ανέστειλαν τα P-gp και BCRP *in vitro*.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικολογία

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση (βραδύ bolus) του remdesivir σε πιθήκους rhesus και αρουραίους, σοβαρή νεφρική τοξικότητα σημειώθηκε μετά από θεραπείες βραχείας διάρκειας. Σε άρρενες πιθήκους rhesus σε δοσολογικά επίπεδα 5, 10 και 20 mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες οδήγησε, σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα, σε αυξημένα μέσα επίπεδα αζώτου ουρίας και αυξημένα μέσα επίπεδα κρεατινίνης, ατροφία των νεφρικών σωληναρίων, βασεοφιλία και κυλίνδρους, και στον μη προγραμματισμένο θάνατο ενός ζώου στο δοσολογικό επίπεδο των 20 mg/kg/ημέρα. Στους

αρουραίους, δοσολογικά επίπεδα >3 mg/kg/ημέρα για έως και 4 εβδομάδες οδήγησαν σε ευρήματα δηλωτικά νεφρικής βλάβης και/ή δυσλειτουργίας. Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) του επικρατούντος κυκλοφορούντος μεταβολίτη του remdesivir (GS-441524) ήταν 0,1 φορές (πιθήκους στα 5 mg/kg/ημέρα) και 0,3 φορές (αρουραίους στα 3 mg/kg/ημέρα) επί την έκθεση στους ανθρώπους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση στη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD).

### Καρκινогένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού του remdesivir.

### Μεταλλαξιγένεση

Το remdesivir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής μεταλλαξιγονικότητας, της χρωμοσωμικής απόκλισης όπου γίνεται χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος, καθώς και σε *in vivo* μικροπυρηνικές δοκιμασίες σε αρουραίο.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε θήλεα αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο ωχρό σωματίο, στους αριθμούς των κέντρων εμφύτευσης και των βιώσιμων εμβρύων όταν το remdesivir χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε ημερήσια βάση σε συστηματική τοξική δόση (10 mg/kg/ημέρα) 14 ημέρες πριν από το ζευγάρισμα και κατά τη διάρκεια της σύλληψης. Οι εκθέσεις του επικρατούντος κυκλοφορούντος μεταβολίτη (GS-441524) ήταν 1,3 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD). Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αναπαραγωγική απόδοση των θηλέων (ζευγάρισμα, γονιμότητα και σύλληψη) σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο.

Σε αρουραίους και κουνέλια, το remdesivir επέδειξε μη δυσμενή επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη κατά τη χορήγηση σε ζώα σε κατάσταση εγκυμοσύνης σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) του επικρατούντος κυκλοφορούντος μεταβολίτη του remdesivir (GS-441524), οι οποίες ήταν έως 4 φορές επί την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD.

Σε αρουραίους, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) του επικρατούντος κυκλοφορούντος μεταβολίτη του remdesivir (GS-441524), οι οποίες ήταν παρόμοιες με την έκθεση στους ανθρώπους στην RHD.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατριούχο σουλφοβουτυλαιθερικό betadex  
Υδροχλωρικό οξύ (για προσαρμογή του pH) (E507)  
Νατρίου υδροξείδιο (για προσαρμογή του pH) (E524)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια αποκλειστική γραμμή εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Κλειστά φιαλίδια

3 χρόνια

### Ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση remdesivir έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία κάτω των 25°C ή 48 ώρες στο ψυγείο (θερμοκρασία 2°C – 8°C).

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αρραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τύπου I, διάφανο, γυάλινο φιαλίδιο, με ελαστομερές κλείσιμο και σφράγιση αλουμινίου με αποσπώμενο καπάκι.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση υπό άσηπτες συνθήκες την ίδια ημέρα με τη χορήγηση. Το remdesivir θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί οποιοδήποτε από τα δύο, το διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί και θα πρέπει να προετοιμαστεί νέο διάλυμα.

Το remdesivir πρέπει να ανασυστήνεται με 19 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα και η αρραίωση πρέπει να γίνεται σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πριν από τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 120 λεπτών.

### Παρασκευή του remdesivir διαλύματος προς έγχυση

#### *Ανασύσταση*

Αφαιρέστε τον απαραίτητο αριθμό φιαλιδίου(ων) μίας χρήσεως από τον χώρο φύλαξης. Για κάθε φιαλίδιο:

- Πραγματοποιήστε άσηπτη ανασύσταση του remdesivir κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προσθέτοντας 19 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα κατάλληλου μεγέθους ανά φιαλίδιο.
  - Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το κενό δεν τραβά το στείρο ύδωρ για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο.
- Χρησιμοποιήστε μόνο **στείρο ύδωρ** για ενέσιμα για την ανασύσταση της κόνεως remdesivir.
- Ανακινήστε αμέσως το φιαλίδιο για 30 δευτερόλεπτα.
- Αφήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου να καθιζάνει για 2 έως 3 λεπτά. Θα πρέπει να προκύψει ένα διάφανο διάλυμα.
- Εάν τα περιεχόμενα του φιαλιδίου δεν διαλύθηκαν πλήρως, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο για 30 δευτερόλεπτα και αφήστε τα περιεχόμενα να καθιζάνουν για 2 έως 3 λεπτά. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία ανάλογα με τις ανάγκες μέχρι να διαλυθούν πλήρως τα περιεχόμενα του φιαλιδίου.
- Επιθεωρήστε το φιαλίδιο για να διασφαλίσετε ότι το κλείσιμο του περιέκτη δεν έχει ελαττώματα και ότι το διάλυμα δεν έχει σωματίδια.
- Αραιώστε αμέσως μετά την ανασύσταση.

### Αραιώση

Απαιτείται προσοχή για την πρόληψη ακούσιας μικροβιακής μόλυνσης. Καθώς το συγκεκριμένο προϊόν δεν περιέχει συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα, πρέπει να χρησιμοποιείται άσπρη τεχνική κατά την παρασκευή του τελικού παρεντερικού διαλύματος. Συνιστάται η χορήγηση αμέσως μετά την παρασκευή, όταν είναι δυνατό.

*Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg)*

- Χρησιμοποιώντας τον Πίνακα 11, προσδιορίστε τον όγκο του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που θα αποσυρθεί από τον ασκό έγχυσης.

**Πίνακας 11: Συνιστώμενες οδηγίες αραιώσης – Ανασυσταμένη κόνις remdesivir για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

Δόση remdesivir	Όγκος ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προς χρήση	Όγκος προς απόσυρση και απόρριψη από τον ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)	Απαιτούμενος όγκος ανασυσταμένου remdesivir
200 mg (2 φιαλίδια)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 φιαλίδιο)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα 100 mL θα πρέπει να παραμένουν ως επιλογή για τους ασθενείς με σοβαρό περιορισμό υγρών, π.χ. με ARDS ή νεφρική ανεπάρκεια.

- Αποσύρετε και απορρίψτε τον απαιτούμενο όγκο χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL από τον ασκό χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα κατάλληλου μεγέθους σύμφωνα με τον Πίνακα 11.
- Αποσύρετε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταμένου remdesivir χρησιμοποιώντας σύριγγα κατάλληλου μεγέθους σύμφωνα με τον Πίνακα 11. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο τμήμα που παραμένει στο φιαλίδιο του remdesivir.
- Μεταφέρετε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταμένου remdesivir στον επιλεγμένο ασκό έγχυσης.
- Αναστρέψετε με ήπιες κινήσεις τον ασκό 20 φορές για να αναμείξετε το διάλυμα στον ασκό. Μην ανακινείτε.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) ή 48 ώρες στο ψυγείο (στους 2°C έως 8°C).

*Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg έως κάτω των 40 kg)*

- Αραιώστε περαιτέρω το πυκνό σκεύασμα remdesivir 100 mg/20 mL (5 mg/mL) σε σταθερή συγκέντρωση 1,25 mg/mL χρησιμοποιώντας χλωριούχο νάτριο 0,9%.
- Ο συνολικός απαιτούμενος όγκος έγχυσης 1,25 mg/mL διαλύματος προς έγχυση remdesivir υπολογίζεται από τα παιδιατρικά δοσολογικά σχήματα βάσει βάρους 5 mg/kg για τη δόση εφόδου και 2,5 mg/kg για κάθε δόση συντήρησης.
- Για τη χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μικροί ασκοί έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9% (π.χ. 25, 50 ή 100 mL) ή σύριγγα κατάλληλου μεγέθους. Η συνιστώμενη δόση χορηγείται μέσω ΕΦ έγχυσης σε συνολικό όγκο που εξαρτάται από τη δόση, για να προκύψει η στοχευόμενη συγκέντρωση remdesivir 1,25 mg/mL.
- Για τη χορήγηση όγκων < 50 mL μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύριγγα.

Μόλις ολοκληρωθεί η έγχυση, εκπλύνετε με τουλάχιστον 30 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL.

### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1459/002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Ιουλίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Απριλίου 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) υπεύθυνου(ων) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ  
ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Veklury 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
remdesivir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg remdesivir. (5 mg/mL μετά από την ανασύσταση).

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης νατριούχο σουλφοβουτυλαιθερικό betadex, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου, βλέπε φύλλο για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1459/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

Θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο κωδικός QR [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Veklury 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
remdesivir  
Για ΕΦ χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

5 mg/mL μετά την ανασύσταση

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Veklury 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση remdesivir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Εάν το Veklury έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, σημειώνεται ότι όλες οι πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν φύλλο οδηγιών απευθύνονται στο παιδί σας (σε αυτήν την περίπτωση, θεωρήστε ότι αναφέρεται στο «παιδί σας» αντί σε «εσάς»).**

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Veklury και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Veklury
3. Πώς χορηγείται το Veklury σε εσάς
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Veklury
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Veklury και ποια είναι η χρήση του**

Η δραστική ουσία που περιέχεται στο Veklury είναι το remdesivir. Πρόκειται για ένα αντιϊικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου COVID-19.

Η νόσος COVID-19 προκαλείται από έναν ιό, ο οποίος ονομάζεται κορωνοϊός. Το Veklury σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού στα κύτταρα με αποτέλεσμα να σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού στο σώμα. Αυτό μπορεί να βοηθήσει το σώμα σας να ξεπεράσει την ιογενή λοίμωξη και εσάς να γίνετε καλύτερα γρηγορότερα.

Το Veklury θα χορηγείται για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 σε:

- ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg) που έχουν πνευμονία, και χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο για βοήθεια στην αναπνοή, αλλά οι οποίοι δεν βρίσκονται υπό τεχνητό αερισμό (όπου χρησιμοποιούνται μηχανικά μέσα για να διευκολυνθεί ή αντικατασταθεί η αυθόρμητη αναπνοή κατά την έναρξη της θεραπείας).
- ενήλικες και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 40 kg) που δεν χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο για βοήθεια στην αναπνοή και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Veklury

### Δεν θα σας δίνεται συνήθως το Veklury:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο remdesivir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό, εάν αυτό ισχύει για εσάς.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν ξεκινήσετε το Veklury:

- **εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.** Ορισμένα άτομα αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων όταν τους δόθηκε Veklury. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας για να ελέγξει εάν μπορεί να σας δοθεί με ασφάλεια.
- **εάν έχετε νεφρικά προβλήματα.** Το φάρμακο αυτό μπορεί να μην δοθεί σε ορισμένα άτομα με σοβαρά νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει εάν μπορεί να σας δοθεί με ασφάλεια.
- **εάν είστε ανοσοκατεσταλμένοι.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί πιο στενά εάν το ανοσοποιητικό σύστημά σας δεν λειτουργεί σωστά για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

### Αντιδράσεις μετά από την έγχυση

Το Veklury μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις μετά και κατά τη διάρκεια της έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων (αιφνίδιες, απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις). Σπάνια έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές αντιδράσεις. Για τις αναφυλακτικές αντιδράσεις, η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή συχνότητα.
- Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
- Υψηλή θερμοκρασία
- Δύσπνοια, συριγμός
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του φάρυγγα (αγγειοοίδημα)
- Εξάνθημα
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αδιαθεσία (έμετος)
- Εφίδρωση
- Ρίγη

→ Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις.

### Αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν σας συνταγογραφηθεί Veklury, θα υποβληθείτε σε αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Veklury θα υποβάλλονται σε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, όπως προσδιορίζεται από τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί. Οι εξετάσεις αυτές πραγματοποιούνται για τον έλεγχο νεφρικών ή ηπατικών προβλημάτων, καθώς και της ταχύτητας πήξης του αίματός σας. Το Veklury θα διακοπεί εάν οι νεφροί ή το ήπαρ σας εμφανίζουν σημεία βλάβης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Βλέπε παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

### Παιδιά και έφηβοι

Το Veklury δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων ή σε παιδιά που ζυγίζουν κάτω από 3 kg. Δεν υπάρχουν αρκετά γνωστά στοιχεία για τη χορήγησή του σε αυτά τα παιδιά.

### Άλλα φάρμακα και Veklury

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Μην παίρνετε χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη ταυτόχρονα με το Veklury.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.**

### **Κύηση και θηλασμός**

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος ή εάν μπορεί να είστε έγκυος.** Δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για να διασφαλιστεί ότι το Veklury είναι ασφαλές για χρήση στην εγκυμοσύνη. Το Veklury θα δίνεται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το αγέννητο παιδί. **Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης θεραπείας με Veklury.**

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν θηλάζετε.** Δεν είναι ακόμα γνωστό εάν το Veklury ή ο ιός COVID-19 απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ή ποιες μπορεί να είναι οι επιδράσεις στο βρέφος ή στην παραγωγή γάλακτος. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε τον θηλασμό ή θα ξεκινήσετε θεραπεία με Veklury. Θα πρέπει να εξετάσετε τα πιθανά οφέλη της θεραπείας για εσάς, συγκριτικά με τα οφέλη και τους κινδύνους του θηλασμού για την υγεία του μωρού σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Veklury δεν αναμένεται να έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης.

### **Το Veklury περιέχει κυκλοδεξτρίνη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3 g νατριούχου σουλφοβουτυλαιθερικού betadex σε κάθε δόση 100 mg του Veklury (6 g στη δόση έναρξης). Αυτό το συστατικό είναι ένας *γαλακτωματοποιητής κυκλοδεξτρίνης*, ο οποίος βοηθά στη διασπορά του φαρμάκου στο σώμα.

## **3. Πώς χορηγείται το Veklury σε εσάς**

Το Veklury θα σας δίνεται, από νοσοκόμο ή γιατρό, ως ενστάλαξη σε φλέβα (*ενδοφλέβια έγχυση*) διάρκειας 30 έως 120 λεπτών, μία φορά την ημέρα. Θα παρακολουθήστε στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### **Συνιστώμενη δόση για ενήλικες και παιδιά**

	<b>Ενήλικες</b>	<b>Παιδιά (βάρους τουλάχιστον 40 kg)</b>	<b>Παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)</b>
<b>Ημέρα 1</b> (εφάπαξ δόση έναρξης)	200 mg	200 mg	5 mg ανά kg σωματικού βάρους
<b>Ημέρα 2 και μετά</b> (μία φορά την ημέρα)	100 mg	100 mg	2,5 mg ανά kg σωματικού βάρους

### **Πόσο διαρκεί η θεραπεία**

	<b>Ενήλικες</b>	<b>Παιδιά (βάρους τουλάχιστον 40 kg)</b>	<b>Παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)</b>
Ασθενείς που έχουν <b>πνευμονία και χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο</b>	Καθημερινά για <b>τουλάχιστον 5 ημέρες.</b> Μπορεί να παραταθεί για <b>έως 10 ημέρες συνολικά.</b>	Καθημερινά για <b>τουλάχιστον 5 ημέρες.</b> Μπορεί να παραταθεί για <b>έως 10 ημέρες συνολικά.</b>	Καθημερινά για <b>έως 10 ημέρες συνολικά.</b>



	Ενήλικες	Παιδιά (βάρους τουλάχιστον 40 kg)	Παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)
Ασθενείς που δεν χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19	Καθημερινά για <b>3 ημέρες</b> , ξεκινώντας εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19.	Καθημερινά για <b>3 ημέρες</b> , ξεκινώντας εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19.	Δεν εφαρμόζεται.

Βλέπε τις *Οδηγίες για επαγγελματίες της υγείας*, οι οποίες δίνουν λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο έγχυσης του VEKLURY.

#### **Εάν σας δοθεί περισσότερο ή λιγότερο Veklury από το κανονικό**

Καθώς το Veklury δίνεται σε εσάς από επαγγελματία υγείας, είναι απίθανο να σας δοθεί υπερβολικά μεγάλη ή υπερβολικά μικρή ποσότητα. Εάν σας έχει δοθεί επιπλέον δόση, ή εάν έχετε παραλείψει μια δόση, **ενημερώστε αμέσως τον νοσοκόμο ή τον γιατρό σας.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ή να γίνουν σοβαρές:

##### **Σπάνιες**

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Αλλεργικές αντιδράσεις μετά και κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
  - Αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή συχνότητα
  - Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
  - Υψηλή θερμοκρασία
  - Δύσπνοια, συριγμός
  - Οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του φάρυγγα (αγγειοοίδημα)
  - Εξάνθημα
  - Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
  - Αδιαθεσία (έμετος)
  - Εφίδρωση
  - Ρίγη

##### **Μη γνωστές**

(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αναφυλακτικές αντιδράσεις, αναφυλακτική καταπληξία (αιφνίδιες, απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις).

Τα συμπτώματα είναι τα ίδια με τις αλλεργικές αντιδράσεις, ωστόσο η αντίδραση είναι πιο σοβαρή και απαιτεί άμεση ιατρική περίθαλψη.

- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία (η καρδιά χτυπά πιο αργά από το φυσιολογικό).

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις.

##### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αύξηση σε κάποια ηπατικά ένζυμα που ονομάζονται τρανσαμινάσες.
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν ότι το αίμα χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να πήξει

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς)

- Κεφαλαλγία
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Εξάνθημα

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Veklury**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- **Πριν από τη χρήση**, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- **Μόλις ανασυσταθεί**, το Veklury θα πρέπει να αραιωθεί αμέσως.
- **Μόλις αραιωθεί**, το Veklury θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν απαιτείται, οι ασκοί του αραιωμένου διαλύματος μπορούν να φυλαχθούν για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία κάτω των 25°C ή για έως 48 ώρες στο ψυγείο. Μην επιτρέψετε να παρέλθουν περισσότερες από 48 ώρες ανάμεσα στην αραιώση και τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Veklury**

- **Η δραστική ουσία** είναι το remdesivir. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg.
- **Τα άλλα συστατικά** είναι: νατριούχο σουλφοβουτυλαιθερικό betadex, υδροχλωρικό οξύ ή υδροξείδιο του νατρίου.

### **Εμφάνιση του Veklury και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Veklury 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι λευκή, υπόλευκη έως κίτρινη κόνις, προς ανασύσταση και στη συνέχεια αραιώση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν από τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση. Παρέχεται σε διάφανο, γυάλινο φιαλίδιο μίας χρήσης.

Το Veklury είναι διαθέσιμο σε χάρτινα κουτιά, τα οποία περιέχουν 1 φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Τέλ/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  
Τέλ/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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Gilead Sciences  
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

#### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Σαρώστε τον κωδικό που ακολουθεί με συσκευή κινητού τηλεφώνου για να λάβετε **αυτές τις πληροφορίες σε διαφορετικές γλώσσες.**

Θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο κωδικός QR [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.  
Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για περαιτέρω πληροφορίες.

**Οδηγίες για επαγγελματίες της υγείας****Veklury 100 mg κόπης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
remdesivir**

Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης περιέχει 100 mg remdesivir ως λευκή έως υπόλευκη έως κίτρινη κόπης για ανασύσταση και αραιώση.

**Σύνοψη της θεραπείας**

Το Veklury χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 σε:

- ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg) με πνευμονία, οι οποίοι χρήζουν χορήγησης συμπληρωματικού

οξυγόνου (οξυγόνου χαμηλής ή υψηλής ροής ή άλλου μη επεμβατικού αερισμού κατά την έναρξη της θεραπείας).

- ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg) που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19

Το Veklury θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε συνολικό όγκο 25 mL, 50 mL, 100 mL ή 250 mL χλωριούχου νατρίου 0,9% σε διάστημα 30 έως 120 λεπτών.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς**

	Ενήλικες	Παιδιατρικοί ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg)	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)
<b>Ημέρα 1</b> (εφάπαξ δόση εφόδου)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Ημέρα 2 και μετά</b> (μία φορά την ημέρα)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Πίνακας 2: Διάρκεια θεραπείας**

	Ενήλικες	Παιδιατρικοί ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg)	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg)
Ασθενείς με πνευμονία και που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο	Καθημερινά για τουλάχιστον 5 ημέρες και όχι περισσότερο από 10 ημέρες.	Καθημερινά για τουλάχιστον 5 ημέρες και όχι περισσότερο από 10 ημέρες.	Καθημερινά για έως 10 ημέρες συνολικά.
Ασθενείς που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19	Καθημερινά για 3 ημέρες, ξεκινώντας το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση της νόσου COVID-19 και εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.	Καθημερινά για 3 ημέρες, ξεκινώντας το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση της νόσου COVID-19 και εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.	Δεν εφαρμόζεται.

Η κόνις πρέπει να ανασυστήνεται με στείρο ύδωρ για ενέσιμα, και στη συνέχεια να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε άσηπτες συνθήκες. Χορηγήστε αμέσως το αραιωμένο διάλυμα.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, της νεφρικής λειτουργίας και του χρόνου προθρομβίνης (PT) πριν από την έναρξη της θεραπείας και εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παρακολουθείτε τον ασθενή για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση. Βλέπε παρακάτω για λεπτομέρειες σχετικά με την αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Πραγματοποιήστε ανασύσταση της κόνεως

Για κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης, η κόνις πρέπει να ανασυστήνεται και στη συνέχεια να αραιώνεται σε άσηπτες συνθήκες.

- Προσθέστε 19 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο, χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα κατάλληλου μεγέθους για κάθε φιαλίδιο. Αυτό παράγει διάλυμα 5 mg/mL remdesivir.
  - Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το κενό δεν τραβά το στείρο ύδωρ για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο.
- Χρησιμοποιήστε μόνο **στείρο ύδωρ** για ενέσιμα για την ανασύσταση της κόνεως remdesivir.
- Ανακινήστε αμέσως το φιαλίδιο για 30 δευτερόλεπτα.
- Αφήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου να καθιζάνει για 2 έως 3 λεπτά. Θα πρέπει να προκύψει ένα διάφανο διάλυμα.
- Εάν τα περιεχόμενα του φιαλιδίου δεν διαλύθηκαν πλήρως, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο για 30 δευτερόλεπτα και αφήστε τα περιεχόμενα να καθιζάνουν για 2 έως 3 λεπτά. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία ανάλογα με τις ανάγκες μέχρι να διαλυθούν πλήρως τα περιεχόμενα του φιαλιδίου.
- Επιθεωρήστε το φιαλίδιο για να διασφαλίσετε ότι το κλείσιμο του περιέκτη δεν έχει ελαττώματα.
- Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν είναι διάφανο και χωρίς σωματίδια.
- Αραιώστε αμέσως μετά την ανασύσταση.

### Αραιώστε το πυκνό σκεύασμα με διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Το ανασυσταμένο Veklury πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε άσηπτες συνθήκες.

### **Οδηγίες αραιώσης για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 40 kg**

Χρησιμοποιώντας τον Πίνακα 3, αποφασίστε πόσο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πρέπει να αποσυρθεί από τον ασκό έγχυσης.

### **Πίνακας 3: Οδηγίες αραιώσης**

Δόση	Μέγεθος ασκού έγχυσης προς χρήση	Πόσο διάλυμα χλωριούχου νατρίου πρέπει να αποσυρθεί και να απορριφθεί από τον ασκό έγχυσης	Όγκος ανασυσταμένου Veklury
200 mg (2 φιαλίδια)	250 mL	<b>40 mL</b>	2 × 20 mL
	100 mL	<b>40 mL</b>	2 × 20 mL
100 mg (1 φιαλίδιο)	250 mL	<b>20 mL</b>	20 mL
	100 mL	<b>20 mL</b>	20 mL

Σημείωση: Η έγχυση των 100 mL θα πρέπει να παραμένει ως επιλογή για τους ασθενείς με σοβαρό περιορισμό υγρών.

- Αποσύρετε και απορρίψτε τον απαιτούμενο όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου από τον ασκό έγχυσης χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα κατάλληλου μεγέθους. Βλέπε Πίνακα 3.
- Αποσύρετε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταμένου Veklury από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας σύριγγα κατάλληλου μεγέθους. Βλέπε Πίνακα 3.
- Μεταφέρετε το ανασυσταμένο Veklury στον ασκό έγχυσης.
- Αναστρέψετε με ήπιες κινήσεις τον ασκό 20 φορές για να αναμείξετε το διάλυμα στον ασκό. Μην ανακινείτε.
- Χορηγήστε αμέσως το αραιωμένο διάλυμα ή κατά το δυνατόν νωρίτερα μετά την παρασκευή. Το αραιωμένο διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) ή 48 ώρες στο ψυγείο (στους 2°C έως 8°C).

## Οδηγίες αραιώσης για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg

- Αραιώστε περαιτέρω το πυκνό σκεύασμα remdesivir 100 mg/20 mL (5 mg/mL) σε σταθερή συγκέντρωση 1,25 mg/mL χρησιμοποιώντας χλωριούχο νάτριο 0,9%.
- Ο συνολικός απαιτούμενος όγκος έγχυσης 1,25 mg/mL διαλύματος προς έγχυση remdesivir υπολογίζεται από τα παιδιατρικά δοσολογικά σχήματα βάσει βάρους 5 mg/kg για τη δόση εφόδου και 2,5 mg/kg για κάθε δόση συντήρησης.
- Για τη χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μικροί ασκοί έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9% (π.χ. 25, 50 ή 100 mL) ή σύριγγα κατάλληλου μεγέθους. Η συνιστώμενη δόση χορηγείται μέσω ΕΦ έγχυσης σε συνολικό όγκου που εξαρτάται από τη δόση, για να προκύψει η στοχευόμενη συγκέντρωση remdesivir 1,25 mg/mL.
- Για τη χορήγηση όγκων < 50 mL μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύριγγα.

### Χορηγήστε την έγχυση

- Χρησιμοποιείτε υπό συνθήκες κατά τις οποίες είναι δυνατή η αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.
- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα σε διάστημα 30 έως 120 λεπτών στον ρυθμό που περιγράφεται στον Πίνακα 4 ή στον Πίνακα 5.
- Μόλις ολοκληρωθεί η έγχυση, εκπλύνετε με τουλάχιστον 30 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή. Η συμβατότητα του Veklury με ΕΦ διαλύματα και φαρμακευτικές αγωγές εκτός του χλωριούχου νατρίου δεν είναι γνωστή.

**Πίνακας 4: Ρυθμός έγχυσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς βάρους 40 kg ή περισσότερο**

Όγκος ασκού έγχυσης	Χρόνος έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης
250 mL	30 λεπτά	8,33 mL/λεπτό
	60 λεπτά	4,17 mL/λεπτό
	120 λεπτά	2,08 mL/λεπτό
100 mL	30 λεπτά	3,33 mL/λεπτό
	60 λεπτά	1,67 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,83 mL/λεπτό

**Πίνακας 5: Ρυθμός έγχυσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg**

Όγκος Ασκοῦ Έγχυσης	Χρόνος Έγχυσης	Ρυθμός Έγχυσης <sup>α</sup>
100 mL	30 λεπτά	3,33 mL/λεπτό
	60 λεπτά	1,67 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,83 mL/λεπτό
50 mL	30 λεπτά	1,67 mL/λεπτό
	60 λεπτά	0,83 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,42 mL/λεπτό
25 mL	30 λεπτά	0,83 mL/λεπτό
	60 λεπτά	0,42 mL/λεπτό
	120 λεπτά	0,21 mL/λεπτό

α. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να προσαρμοστεί βάσει του συνολικού όγκου προς έγχυση.

Παρακολουθείτε και αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες

- Παρακολουθείτε τον ασθενή για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση, σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική.
- Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **Φυλάξτε το Veklury με ασφάλεια**

- **Πριν από τη χρήση**, το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Μην χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης η οποία αναγράφεται στα φιαλίδια/χάρτινα κουτιά μετά τη λέξη ΛΗΞΗ.
- Η κόνις του Veklury φαίνεται λευκή έως υπόλευκη έως κίτρινη. Το χρώμα δεν επηρεάζει τη σταθερότητα του προϊόντος.
- **Μόλις ανασυσταθεί**, το Veklury θα πρέπει να αραιωθεί αμέσως.
- **Μόλις αραιωθεί**, το Veklury θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν απαιτείται, οι ασκοί του αραιωμένου διαλύματος μπορούν να φυλαχθούν για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) ή για έως 48 ώρες στο ψυγείο (στους 2°C έως 8°C). Μην αφήσετε να παρέλθουν περισσότερες από 48 ώρες ανάμεσα στην αραιώση και τη χορήγηση.

Μην επαναχρησιμοποιείτε ούτε φυλάσσετε αχρησιμοποίητο Veklury σε μορφή κόνεως, ανασυσταμένου διαλύματος ή αραιωμένου διαλύματος.

### **Πληροφορίες σε άλλες γλώσσες**

- Σαρώστε τον κωδικό που ακολουθεί με συσκευή κινητού τηλεφώνου για να λάβετε αυτές τις πληροφορίες σε διαφορετικές γλώσσες.

Θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο κωδικός QR [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .