

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 koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje remdesivirum 100 mg.
Jeden ml koncentrátu obsahuje remdesivirum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 g sodné soli sulfobutoxybetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Čirý, bezbarvý až žlutý vodný koncentrovaný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Veklury je indikován k léčbě onemocnění koronavirem(COVID-19) u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (bod 5.1):

4.2 Dávkování a způsob podání

Remdesivir lze používat pouze ve zdravotnických zařízeních, která umožňují pečlivé monitorování pacientů (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka remdesiviru u pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg:

- 1. den – jednorázová úvodní dávka 200 mg remdesiviru podaná intravenózní infuzí,
- 2. den a dále – 100 mg jednou denně v intravenózní infuzi.

Celková délka léčby má být nejméně 5 dní, ne však více než 10 dní.

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

Farmakokinetika remdesiviru nebyla posuzována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s eGFR ≥ 30 ml/min dostávali remdesivir k léčbě COVID-19 bez úpravy dávky. Remdesivir se nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru nebyla posuzována u pacientů s poruchou funkce jater. Zda je u těchto pacientů zapotřebí úprava dávky, není známo (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost remdesiviru u dětí mladších 12 let a s tělesnou hmotností < 40 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Remdesivir je určen k intravenóznímu podání infuzí po dalším naředění.

Nepodávejte jako intramuskulární injekci.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz v bod 6.6.

Tabulka 1: Doporučená rychlost infuze –remdesivir ve formě naředěného koncentráту pro infuzní roztok

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

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 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). Pokud se objeví známky a příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce, podávání remdesiviru okamžitě přerušte a zahajte odpovídající léčbu.

Zvýšené hladiny aminotransferáz

V rámci klinických hodnocení s remdesivirem byly hlášeny případy zvýšení hladin aminotransferázy, a to u zdravých dobrovolníků i pacientů s onemocněním COVID-19. U všech pacientů je třeba ověřit jaterní funkci před prvním podáním remdesiviru a tam, kde je to klinicky vhodné, ji během léčby monitorovat. Žádné klinické studie s remdesivirem nebyly provedeny u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater lze remdesivir používat pouze v případech, že potenciální přínos převáží riziko.

- Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s hladinou alaninaminotransferázy (ALT) ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot.

- Podávání remdesiviru je třeba přerušit u pacientů, u nichž je pozorována:
 - hladina ALT během léčby remdesivirem ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot. V léčbě lze pokračovat, pokud hladina ALT klesne na < 5 násobek horní hranice normálních hodnot.
- NEBO
- Zvýšená hladina ALT doprovázená známkami nebo příznaky zánětu jater nebo zvýšením hladin konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz body 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studiích u potkanů a u opic byla pozorována závažná renální toxicita (viz bod 5.3). Mechanismus této renální toxicity není plně znám. Význam u lidí nelze vyloučit.

U všech pacientů je třeba stanovit hodnotu eGFR před prvním podáním remdesiviru a tam, kde je to klinicky vhodné, i během léčby. Remdesivir nelze podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min.

Pomocné látky

Remdesivir obsahuje sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, která je vylučována ledvinami, a u pacientů se sníženou funkcí ledvin dochází k její akumulaci, čímž může být nepříznivě ovlivněna funkce ledvin. Proto se remdesivir nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (viz body 4.2 a 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* prokazujícím antagonistický účinek chlorochinu na aktivaci intracelulárního metabolismu a antivirovou aktivitu remdesiviru (viz body 4.5, 5.1)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné klinické studie interakcí s remdesivirem nebyly provedeny. Celkový potenciál pro interakce není v současné době znám, pacienty je třeba během podávání remdesiviru pečlivě sledovat. Vzhledem k antagonismu pozorovanému *in vitro* se nedoporučuje současné použití remdesiviru s chlorochin-fosfátem nebo hydroxychlorochin-sulfátem.

Účinky jiných léčivých přípravků na remdesivir

Remdesivir je *in vitro* substrátem pro plazmatické a tkáňové esterázy, enzymy cytochromu CYP2C8, CYP2D6 a CYP3A4 metabolizující léčiva, a je také substrátem pro polypeptidové transportéry organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteinu (P-gp).

Potenciál interakcí remdesiviru s inhibitory/induktory hydrolytické metabolické cesty (esterázy) nebo cytochromu CYP2C8, 2D6 nebo 3A4 nebyl ověřen. Riziko klinicky relevantní interakce není známo. Silné inhibitory mohou vést ke zvýšené expozici remdesiviru. Podání silných induktorů (např. rifampicinu) může snižovat plazmatické koncentrace remdesiviru a nedoporučuje se.

U dexamethasonu byly hlášeny středně silné indukční účinky vůči CYP3A a P-gp. Tato indukce je závislá na dávce a objevuje se po opakovaném podávání. Klinicky významný účinek dexamethasonu na remdesivir je však nepravděpodobný vzhledem ke střednímu až vysokému jaternímu extrakčnímu poměru remdesiviru a jeho pouze krátkodobému použití při léčbě onemocnění COVID-19.

Účinky remdesiviru na jiné léčivé přípravky

Remdesivir je *in vitro* inhibítorem CYP3A4, OATP1B1 a OATP1B3. Klinický význam těchto interakcí *in vitro* nebyl stanoven. Remdesivir může přechodně zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A nebo OATP 1B1/1B3. Nejsou dostupné žádné údaje,

Ize však navrhnout, aby byly léčivé přípravky, které jsou substráty CYP3A4 nebo OATP 1B1/1B3, podávány nejméně 2 hodiny po remdesiviru. Remdesivir indukoval izoenzym cytochromu CYP1A2 a potenciálně i CYP3A *in vitro*. Současné podávání remdesiviru se substráty CYP1A2 nebo CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem může vést ke ztrátě jejich účinnosti.

Dexamethason je substrát CYP3A4 a, přestože remdesivir tento izoenzym inhibuje, vzhledem k rychlé clearance remdesiviru po intravenózním podání je nepravděpodobné, že by měl významný vliv na expozici dexamethasonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití remdesiviru u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Remdesivir lze v těhotenství použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se remdesivir vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda má účinky na kojení dítě a tvorbu mateřského mléka.

V testech na zvířatech byl v krvi kojených potkaních mláďat, dostávajících remdesivir, zjištěn metabolit nukleosidového analogu GS-441524. Proto lze předpokládat vylučování remdesiviru nebo jeho metabolitů do mléka laktujících zvířat.

Vzhledem k možnosti přenosu viru na SARS-CoV-2 negativní kojenice a k nežádoucím účinkům léčivého přípravku u kojených dětí je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo zda přerušit/ukončit léčbu remdesivirem, a to po posouzení přínosu kojení pro dítě a léčby pro kojící matku.

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 COVID-19 byla nauzea (4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 2 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 $< 1/1\ 000$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Vzácné	hypersenzitivita
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté:	zvýšené hladiny aminotransferáz
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté	vyrážka
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Vzácné	reakce na infuzi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

U zdravých dobrovolníků, kteří dostávali remdesivir ve studiích, byl nárůst hladiny aminotransferáz ALT, AST nebo obou, stupně 1 (10 %) nebo 2 (4 %). V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s COVID-19 (NIAID ACTT-1) byly hlášeny nezávažné nežádoucí příhody stupňů ≥ 3 – zvýšené hladiny aminotransferáz ALT či AST nebo obou – u 4 % pacientů dostávajících remdesivir a 6 % pacientů s placebem. V randomizované, otevřené a multicentrické klinické studii (studie GS-US-540-5773) u hospitalizovaných pacientů s těžkým onemocněním COVID-19, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 (n = 200) nebo 10 dnů (n = 197), byly u takto léčených pacientů hlášeny abnormální laboratorní hodnoty zvýšené hladiny AST a ALT všech stupňů ($\geq 1,25 \times$ horní hranice normálního pásma (ULN)) u 40 % (ALT), resp. 42 % pacientů (AST). Laboratorní abnormality stupně ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) typu zvýšené hladiny AST a ALT se vyskytly u 7 % pacientů léčených remdesivirem. V randomizované, otevřené a multicentrické klinické studii (studie GS-US-540-5774) u hospitalizovaných pacientů se středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 (n = 191) nebo 10 dnů (n = 193) (v porovnání se standardní péčí (n = 200)), byly hlášeny abnormální laboratorní hodnoty (bez ohledu na stupeň) zvýšené hladiny AST u 32 % a ALT u 33 % pacientů léčených remdesivirem a 33 %, resp. 39 % pacientů se standardní péčí. Abnormální laboratorní hodnoty stupně ≥ 3 typu zvýšené hladiny AST se objevily u 2 % a ALT u 3 % pacientů u pacientů dostávajících remdesivir a u 6 %, resp. 7 % pacientů se standardní léčbou.

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 podpůrných opatřeních, jako je monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Není k dispozici žádné specifické antidotum k léčbě předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, jiná antivirotika, ATC kód: dosud nepřidělen

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.

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 (EC₅₀) činila 9,9 nM po 48 hodinách léčby. Hodnoty EC₅₀ 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 antagonistována 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 EC₅₀ remdesiviru byly pozorovány při stoupajících koncentracích chlorochin-fosfátu. Zvyšující se koncentrace chlorochin-fosfátu tlumí tvorbu remdesivir-trifosfátu v normálních lidských buňkách bronchiálního epitelu.

Rezistence

Profilování rezistence na remdesivir u buněčné kultury za použití viru myší hepatitidy CoV hlodavců v buněčné kultuře identifikovalo 2 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.

Vývoj rezistence SARS-CoV-2 u buněčné kultury proti remdesiviru nebyl do současnosti hodnocen. Nejsou dostupná žádná klinická data týkající se rozvoje rezistence SARS-CoV-2 na remdesivir.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení u pacientů s onemocněním COVID-19

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

V randomizovaném, 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 9 dnů (celkem až 10 dnů intravenózní léčby) u hospitalizovaných dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 s prokázaným postižením dolních cest dýchacích. Do studie bylo zařazeno 1063 hospitalizovaných pacientů: 120 (11,3 %) pacientů s lehkou až středně těžkou formou onemocnění (SpO₂ > 94 % a respirační frekvence < 24 dechů/min bez doplňkovéoxygenoterapie) a 943 (88,7 %) pacientů s těžkou formou onemocnění (SpO₂ ≤ 94 % dýchajících vzduch bez jakékoli úpravy nebo respirační frekvence ≥ 24/min vyžadující doplňkovou oxygenoterapii nebo ventilační podporu). Pacienti byli při zařazení randomizováni (se stratifikací dle závažnosti onemocnění) v poměru 1:1, aby byli léčeni buď remdesivirem (n = 541), nebo placebem (n = 522), 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 % Asiaté. Nejčastějšími komorbiditami byly hypertenze (49,6 %), obezita (37,0 %), diabetes mellitus 2. typu (29,7 %) a ischemická choroba srdeční (11,6 %).

Přibližně 33 % (180/541) pacientů podstoupilo 10denní léčebný cyklus s remdesivirem.

Primárním klinickým ukazatelem byla doba do zotavení v průběhu 28 dnů po randomizaci, definovaná 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. V analýze provedené poté, co všichni pacienti absolvovali čtrnáctidenní sledování, činil v celkové populaci medián doby do zotavení 11 dnů ve skupině s remdesivirem a 15 dnů s placebem (poměr rychlosti uzdravení 1,32, [95% CI 1,12 až 1,55], $p < 0,001$). Výsledky obou strat se významně lišily. Ve skupině s těžkou formou onemocnění byla doba do zotavení 12 dnů při léčbě remdesivirem a 18 dnů s placebem (poměr rychlosti uzdravení 1,37, [95% CI: 1,15–1,63]; tabulka 3). Ve stratu se lehkou až středně těžkou formou nemoci se doba do zotavení mezi skupinami nelišila (5 dní u obou – remdesiviru i placeba).

Tabulka 3: Výsledky zotavení ve stratu s těžkou formou onemocnění ve studii NIAID ACTT-1

	Remdesivir (n = 476)	Placebo (n = 464)
Dny do zotavení		
Počet zotavení	282	227
Medián (95% CI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Poměr rychlosti uzdravení (95% CI) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Poměr rychlosti uzdravení vypočítaný ze stratifikovaného Coxova modelu. Poměr rychlosti uzdravení > 1 signalizuje lepší přínos remdesiviru

Žádný rozdíl se neobjevil v účinnosti mezi pacienty randomizovaných během prvních 10 dnů po nástupu příznaků a pacientů s příznaky po dobu nad 10 dnů.

Klinický přínos remdesiviru byl nejviditelnější u pacientů dostávajících kyslík 1. den, nikoli však na ventilaci (poměr zotavení 1,47 [95% CI 1,17–1,84]). U pacientů na mechanické ventilaci nebo ECMO 1. den nebyl mezi léčebnými skupinami pozorován žádný rozdíl v míře zotavení (0,95 [95% CI 0,64 až 1,42]).

QT interval

Současné neklinické a klinické údaje nenaznačují riziko prodloužení QT, tento faktor však nebyl u lidí plně vyhodnocen.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Pediatrická populace

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. Pro pacienty s COVID-19 nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

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 88 % váže na proteiny v lidské plazmě. Vazba GS-441524 na proteiny byla nízká (vázáno 2 %) v lidské plazmě. Po jednorázové dávce 150 mg [¹⁴C]-remdesiviru u zdravých subjektů byl poměr radioaktivity [¹⁴C] 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 hydrolyzu esterázami, což vede k tvorbě přechodného metabolitu GS-704277. 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. Studie hmotnostní bilance u lidí také ukazuje na přítomnost dosud neidentifikovaného významného metabolitu (M27) v plazmě.

Eliminace

Po jednorázovém podání i.v. dávky 150 mg [¹⁴C]-remdesiviru bylo průměrně zpět získáno celkem 92 % dávky, z čehož bylo přibližně 74 % v moči a 18 % ve stolicích. Většina zpětně zachycené dávky remdesiviru v moči byl GS-441524 (49 %), zatímco 10 % zpětně 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.

Další zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví, rasa a věk

Farmakokinetické rozdíly pro pohlaví, rasu a věk nebyly hodnoceny.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remdesiviru a GS-441524 při poruše funkce ledvin nebyla hodnocena. Remdesivir v nezměněné formě není močí v podstatném množství vylučován, jeho hlavní metabolit GS-441524 však ledvinami vylučován je a jeho hladina v plazmě se může teoreticky zvýšit u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pomocná látka sodná sůl sulfobutoxybetadexu je vylučována ledvinami a u pacientů se sníženou funkcí ledvin dochází k její akumulaci. Přípravek Veklury nemá být podáván u pacientů s eGFR < 30 ml/min.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru a GS-441524 při poruše funkce jater nebyla hodnocena. Role jater v metabolismu remdesiviru není známa.

Interakce

Interakce oslabující účinek remdesiviru tím, že inhibují hydrolyzu esterázou, nebyly ověřeny. Riziko klinicky významné interakce není známo.

Remdesivir inhiboval CYP3A4 *in vitro* (viz bod 4.5). Remdesivir a jeho metabolity GS-441524 a GS-704277 ve fyziologicky relevantních koncentracích (ustáleném stavu) neinhibují izoenzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 *in vitro*. Remdesivir však může CYP2B6, 2C8, 2C9 a 2D6 inhibovat přechodně první den podání. Klinický význam této inhibice nebyl ověřen. Potenciál časově závislé inhibice enzymů CYP450 remdesivirem nebyl ověřován.

Remdesivir indukoval CYP1A2 a potenciálně CYP3A4, ne však CYP2B6 *in vitro* (viz bod 4.5).

Data z testů *in vitro* nesignalizují žádnou klinicky relevantní inhibici UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 nebo 2B7 remdesivirem ani jeho metabolity GS-441524 a GS-704277.

Remdesivir inhiboval OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro* (viz bod 4.5). Žádné údaje o inhibici OAT1, OAT3 nebo OCT2 remdesivirem nejsou k dispozici.

Remdesivir a jeho metabolity ve fyziologicky relevantních koncentracích neinhibovaly Pgp a BCRP *in vitro*.

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 vedlo při všech dávkách ke zvýšení průměrné hodnoty BUN, 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 (potkan při dávce 3 mg/kg/den) expozice u lidí při RHD. V lidské plazmě byl prokázán neidentifikovaný významný metabolit (M27) (viz bod 5.2). Zda u makaků a potkanů dochází k expozici tomuto metabolitu (M27), není známo. Studie na zvířatech proto nemusí dostatečně vypovídat o možných rizicích tohoto metabolitu.

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).

V preklinických studiích na potkanech a králících 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 doporučené dávce (RHD).

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

Není známo, zda se u potkanů a králíků aktivní trifosfát nukleosidového analogu GS-443902 a neidentifikovaný lidský metabolit M27 tvoří. Studie na zvířatech proto nemusí dostatečně vypovídat o možných rizicích těchto metabolitů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

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

1 rok

Naředěný infuzní roztok

Naředěný infuzní roztok remdesiviru uchovávejte maximálně 4 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho 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 před podáním 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

Ředění

Je nutné zabránit neúmyslné mikrobiální kontaminaci. Protože přípravek neobsahuje žádná konzervační či bakteriostatická činidla, je nutné připravit konečný parenterální roztok za aseptických podmínek. Intravenózní léčivé přípravky se vždy doporučuje podat bezprostředně po přípravě, pokud je to možné.

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

- Nechte ohřát na pokojovou teplotu (20 °C – 25 °C).
- Zkontrolujte, že uzávěr lahvičky nevykazuje žádné závady a koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje žádné viditelné částice.
- Ke stanovení objemu roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) k odebrání z infuzního vaku použijte tabulku 4.

Tabulka 4: Pokyny pro doporučené ředění – remdesivir ve formě koncentrátu pro infuzní roztok

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	Požadovaný objem roztoku remdesiviru
200 mg (2 injekční lahvičky)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekční lahvička)		20 ml	20 ml

- 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 4.
- Z injekční lahvičky s remdesivirem odeberte požadovaný objem remdesiviru ve formě koncentrátu pro infuzní roztok, a to injekční stříkačkou vhodné velikosti dle tabulky 4.
 - Vytažením pístu natáhněte přibližně 10 ml vzduchu
 - Vzduch aplikujte do injekční lahvičky remdesiviru nad hladinu roztoku.
 - obraťte injekční lahvičku dnem vzhůru a odeberte požadovaný objem remdesiviru ve formě koncentrátu pro infuzní roztok do injekční stříkačky. K odběru posledních 5 ml roztoku je potřeba vynaložit větší sílu.
- Veškerý nevyužitý roztok v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Požadovaný objem remdesiviru ve formě koncentrátu pro infuzní roztok přeneste do infuzního vaku.
- Jemně obraťte vak 20krát tak, aby se roztok ve vaku promíchal. Neprotřepávejte.
- Připravený naředěný infuzní roztok je stabilní 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

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/1/20/1459/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}

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>.

▼ 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 dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (bod 5.1):

4.2 Dávkování a způsob podání

Remdesivir lze používat pouze ve zdravotnických zařízeních, která umožňují pečlivé monitorování pacientů (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka remdesiviru u pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg:

- 1. den – jednorázová úvodní dávka 200 mg remdesiviru podaná intravenózní infuzí,
- 2. den a dále – 100 mg jednou denně v intravenózní infuzi.

Celková délka léčby má být nejméně 5 dní, ne však více než 10 dní.

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

Farmakokinetika remdesiviru nebyla posuzována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s eGFR ≥ 30 ml/min dostávali remdesivir k léčbě COVID-19 bez úpravy dávky. Remdesivir se nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru nebyla posuzována u pacientů s poruchou funkce jater. Zda je u těchto pacientů zapotřebí úprava dávky, není známo (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost remdesiviru u dětí mladších 12 let a s tělesnou hmotností < 40 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

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 1: Doporučená rychlost infuze roztoku remdesiviru získaného rekonstitucí a ředěním prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

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

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 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). Pokud se objeví příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce, podávání remdesiviru okamžitě přerušte a zahajte odpovídající léčbu.

Zvýšené hladiny aminotransferázy

V rámci klinických hodnocení s remdesivirem byly hlášeny případy zvýšení hladin aminotransferázy, a to u zdravých dobrovolníků i pacientů s onemocněním COVID-19. U všech pacientů je třeba ověřit jaterní funkci před prvním podáním remdesiviru a tam, kde je to klinicky vhodné, ji během léčby monitorovat. Žádné klinické studie s remdesivirem nebyly provedeny u pacientů s poruchou funkce

jater. U pacientů s poruchou funkce jater lze remdesivir používat pouze v případě, že potenciální přínos převáží riziko.

- Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s hladinou alaninaminotransferázy (ALT) ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot.
 - Podávání remdesiviru je třeba přerušit u pacientů, u nichž je pozorována:
 - hladina ALT během léčby remdesivirem ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot. V léčbě lze pokračovat, pokud hladina ALT klesne na < 5 násobek horní hranice normálních hodnot.
- NEBO
- zvýšená hladina ALT doprovázená známkami nebo příznaky zánětu jater nebo zvýšením hladin konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz body 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studiích u potkanů a u opic byla pozorována závažná renální toxicita (viz bod 5.3). Mechanismus této renální toxicity není plně znám. Význam u lidí nelze vyloučit.

U všech pacientů je třeba stanovit hodnotu eGFR před prvním podáním remdesiviru a tam, kde je to klinicky vhodné, i během léčby. Remdesivir nelze podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min.

Pomocné látky

Remdesivir obsahuje sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, která je vylučována ledvinami, a u pacientů se sníženou funkcí ledvin dochází k její akumulaci, čímž může být nepříznivě ovlivněna funkce ledvin. Proto se remdesivir nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (viz body 4.2 a 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* prokazujícím antagonistický účinek chlorochinu na aktivaci intracelulárního metabolismu a antivirovou aktivitu remdesiviru (viz body 4.5, 5.1)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné klinické studie interakcí s remdesivirem nebyly provedeny. Celkový potenciál pro interakce není v současné době znám, pacienty je třeba během podávání remdesiviru pečlivě sledovat. Vzhledem k antagonismu pozorovanému *in vitro* se nedoporučuje současné použití remdesiviru s chlorochin-fosfátem nebo hydroxychlorochin-sulfátem.

Účinky jiných léčivých přípravků na remdesivir

Remdesivir je *in vitro* substrátem pro plazmatické a tkáňové esterázy, enzymy cytochromu CYP2C8, CYP2D6 a CYP3A4 metabolizující léčiva, a je také substrátem pro polypeptidové transportéry organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteinu (P-gp).

Potenciál interakcí remdesiviru s inhibitory/induktory hydrolytické metabolické cesty (esterázy) nebo cytochromu CYP2C8, 2D6 nebo 3A4 nebyl ověřen. Riziko klinicky relevantní interakce není známo. Silné inhibitory mohou vést ke zvýšené expozici remdesiviru. Podání silných induktorů (např. rifampicinu) může snižovat plazmatické koncentrace remdesiviru a nedoporučuje se.

U dexamethasonu byly hlášeny středně silné indukční účinky vůči CYP3A a P-gp. Tato indukce je závislá na dávce a objevuje se po opakovaném podávání. Klinicky významný účinek dexamethasonu na remdesivir je však nepravděpodobný vzhledem ke střednímu až vysokému jaternímu extrakčnímu poměru remdesiviru a jeho pouze krátkodobému použití při léčbě onemocnění COVID-19.

Účinky remdesiviru na jiné léčivé přípravky

Remdesivir je *in vitro* inhibitorem CYP3A4, OATP1B1 a OATP1B3. Klinický význam těchto interakcí *in vitro* nebyl stanoven. Remdesivir může přechodně zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A nebo OATP 1B1/1B3. Nejsou dostupné žádné údaje, lze však navrhnout, aby byly léčivé přípravky, které jsou substráty CYP3A4 nebo OATP 1B1/1B3, podávány nejméně 2 hodiny po remdesiviru. Remdesivir indukoval izoenzym cytochromu CYP1A2 a potenciálně i CYP3A *in vitro*. Současné podávání remdesiviru se substráty CYP1A2 nebo CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem může vést ke ztrátě jejich účinnosti.

Dexamethason je substrát CYP3A4, a přestože remdesivir tento izoenzym inhibuje, vzhledem k rychlé clearance remdesiviru po intravenózním podání je nepravděpodobné, že by měl významný vliv na expozici dexamethasonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití remdesiviru u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Remdesivir lze v těhotenství použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se remdesivir vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda má účinky na kojené dítě a tvorbu mateřského mléka.

V testech na zvířatech byl v krvi kojených potkaních mláďat, dostávajících remdesivir, zjištěn metabolit nukleosidového analogu GS-441524. Proto lze předpokládat vylučování remdesiviru nebo jeho metabolitů do mléka laktujících zvířat.

Vzhledem k možnosti přenosu viru na SARS-CoV-2 negativní kojence a nežádoucím účinkům léčivého přípravku u kojených dětí je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo zda přerušit/ukončit léčbu remdesivirem, a to na základě přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící matku.

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 COVID-19 byla nauzea (4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 2 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 $< 1/1\ 000$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Vzácné	hypersenzitivita
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	nauzea
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté:	zvýšené hladiny aminotransferáz
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté	vyrážka
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Vzácné	reakce na infuzi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

U zdravých dobrovolníků, kteří dostávali remdesivir ve studiích, byl nárůst hladiny ALT, AST nebo obou, stupně 1 (10 %) nebo 2 (4 %). V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s COVID-19 (NIAID ACTT-1) byly hlášeny nezávažné nežádoucí příhody stupňů ≥ 3 – zvýšené hladiny aminotransferáz ALT či AST nebo obou – u 4 % pacientů dostávajících remdesivir a 6 % pacientů s placebem. V randomizované, otevřené a multicentrické klinické studii (studie GS-US-540-5773) u hospitalizovaných pacientů s těžkým onemocněním COVID-19, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 (n = 200) nebo 10 dnů (n = 197), byly u takto léčených pacientů hlášeny abnormální laboratorní hodnoty zvýšené hladiny AST a ALT všech stupňů ($\geq 1,25 \times$ horní hranice normálního pásma (ULN)) u 40 % (ALT), resp. 42 % pacientů (AST). Laboratorní abnormality stupně ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) typu zvýšené hladiny AST a ALT se vyskytly u 7 % pacientů léčených remdesivirem. V randomizované, otevřené a multicentrické klinické studii (studie GS-US-540-5774) u hospitalizovaných pacientů se středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří dostávali remdesivir po dobu 5 (n = 191) nebo 10 dnů (n = 193) (v porovnání se standardní péčí (n = 200)), byly hlášeny abnormální laboratorní hodnoty (bez ohledu na stupeň) zvýšené hladiny AST u 32 % a ALT u 33 % pacientů léčených remdesivirem a 33 %, resp. 39 % pacientů se standardní péčí. Abnormální laboratorní hodnoty stupně ≥ 3 typu zvýšené hladiny AST se objevily u 2 % a ALT u 3 % pacientů u pacientů dostávajících remdesivir a u 6 %, resp. 7 % pacientů se standardní léčbou.

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 podpůrných opatřeních, jako je monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Není k dispozici žádné specifické antidotum k léčbě předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, jiná antivirotika, ATC kód: **dosud nepřidělen**

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.

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 (EC₅₀) činila 9,9 nM po 48 hodinách léčby. Hodnoty EC₅₀ 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 antagonistována 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 EC₅₀ remdesiviru byly pozorovány při stoupajících koncentracích chlorochin-fosfátu. Zvyšující se koncentrace chlorochin-fosfátu tlumí tvorbu remdesivir-trifosfátu v normálních lidských buňkách bronchiálního epitelu.

Rezistence

Profilování rezistence na remdesivir u buněčné kultury za použití viru myší hepatitidy CoV hlodavců v buněčné kultuře identifikovalo 2 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.

Rozvoj rezistence SARS-CoV-2 na remdesivir v buněčné kultuře nebyl dosud hodnocen. Nejsou dostupná žádná klinická data týkající se rozvoje rezistence SARS-CoV-2 na remdesivir.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení u pacientů s onemocněním COVID-19

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

V randomizovaném, 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 9 dnů (celkem až 10 dnů intravenózní léčby) u hospitalizovaných dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 s prokázaným postižením dolních cest dýchacích. Do studie bylo zařazeno 1063 hospitalizovaných pacientů: 120 (11,3 %) pacientů s lehkou až středně těžkou formou onemocnění (SpO₂ > 94 % a respirační frekvence < 24 dechů/min bez doplňkové oxygenoterapie) a 943 (88,7 %) pacientů s těžkou formou onemocnění (SpO₂ ≤ 94 % dýchajících vzduch bez jakékoliv úpravy nebo respirační frekvence ≥ 24/min vyžadující doplňkovou oxygenoterapii nebo ventilační podporu). Pacienti byli při zařazení randomizováni (se stratifikací dle závažnosti onemocnění) v poměru 1:1, aby byli léčeni buď remdesivirem (n = 541), nebo placebem (n = 522), 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 % Asiaté. Nejčastějšími komorbiditami byly hypertenze (49,6 %), obezita (37,0 %), diabetes mellitus 2. typu (29,7 %) a ischemická choroba srdeční (11,6 %).

Přibližně 33 % (180/541) pacientů podstoupilo 10denní léčebný cyklus s remdesivirem.

Primárním klinickým ukazatelem byla doba do zotavení v průběhu 28 dnů po randomizaci, definovaná 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. V analýze provedené poté, co všichni pacienti absolvovali čtrnáctidenní sledování, činil v celkové populaci medián doby do zotavení 11 dnů ve skupině s remdesivirem a 15 dnů s placebem (poměr rychlosti uzdravení 1,32, [95% CI 1,12 až 1,55], $p < 0,001$). Výsledky obou strat se významně lišily. Ve skupině s těžkou formou onemocnění byla doba do zotavení 12 dnů při léčbě remdesivirem a 18 dnů s placebem (poměr rychlosti uzdravení 1,37, [95% CI: 1,15–1,63]; tabulka 3). Ve stratě se lehkou až středně těžkou formou nemoci se doba do zotavení mezi skupinami nelišila (5 dní u obou – remdesiviru i placeba).

Tabulka 3: Výsledky zotavení ve stratu s těžkou formou onemocnění ve studii NIAID ACTT-1

	Remdesivir (n = 476)	Placebo (n = 464)
Dny do zotavení		
Počet zotavení	282	227
Medián (95% CI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Poměr rychlosti uzdravení (95% CI) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Poměr rychlosti uzdravení vypočítaný ze stratifikovaného Coxova modelu. Poměr rychlosti uzdravení > 1 signalizuje lepší přínos remdesiviru

Žádný rozdíl se neobjevil v účinnosti mezi pacienty randomizovaných během prvních 10 dnů po nástupu příznaků a pacientů s příznaky po dobu nad 10 dnů.

Klinický přínos remdesiviru byl nejviditelnější u pacientů dostávajících kyslík 1. den, nikoli však na ventilaci (poměr zotavení 1,47 [95% CI 1,17–1,84]). U pacientů na mechanické ventilaci nebo ECMO v 1. den nebyl mezi léčebnými skupinami pozorován žádný rozdíl v míře zotavení (0,95 [95% CI 0,64 až 1,42]).

QT interval

Současné neklinické a klinické údaje nenaznačují riziko prodloužení QT, tento faktor však nebyl u lidí plně vyhodnocen.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Pediatrická populace

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. Pro pacienty s COVID-19 nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

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 88 % váže na proteiny lidské plazmy. Vazba GS-441524 na proteiny byla nízká (vázáno 2 %) v lidské plazmě. Po jednorázové dávce 150 mg [¹⁴C]-remdesiviru u zdravých subjektů byl poměr radioaktivity [¹⁴C] 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 hydrolyzu esterázami, což vede k tvorbě přechodného metabolitu GS-704277. 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. Studie hmotnostní bilance u lidí také ukazuje na přítomnost dosud neidentifikovaného významného metabolitu (M27) v plazmě.

Eliminace

Po jednorázovém podání i.v. dávky 150 mg [¹⁴C]-remdesiviru bylo průměrně zpět získáno 92 % celkem dávky, z čehož bylo přibližně 74 % v moči a 18 % ve stolici. Většina zpětně zachycené dávky remdesiviru v moči byl GS-441524 (49 %), zatímco 10 % zpětně 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.

Další zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví, rasa a věk

Farmakokinetické rozdíly pro pohlaví, rasu a věk nebyly hodnoceny.

Pediatričtí pacienti

Farmakokinetika u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remdesiviru a GS-441524 při poruše funkce ledvin nebyla hodnocena. Remdesivir v nezměněné formě není močí v podstatném množství vylučován, jeho hlavní metabolit GS-441524 však ledvinami vylučován je a jeho hladina v plazmě se může teoreticky zvýšit u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pomocná látka sodná sůl sulfobutoxybetadexu je vylučována ledvinami a u pacientů se sníženou funkcí ledvin dochází k její akumulaci. Přípravek Veklury nemá být podáván u pacientů s eGFR < 30 ml/min.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika remdesiviru a GS-441524 při poruše funkce jater nebyla hodnocena. Role jater v metabolismu remdesiviru není známa.

Interakce

Interakce oslabující účinek remdesiviru tím, že inhibují hydrolyzu esterázou, nebyly ověřeny. Riziko klinicky významné interakce není známo.

Remdesivir inhiboval CYP3A4 *in vitro* (viz bod 4.5). Remdesivir a jeho metabolity GS-441524 a GS-704277 ve fyziologicky relevantních koncentracích (ustáleném stavu) neinhibují izoenzymy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 *in vitro*. Remdesivir však může CYP2B6, 2C8, 2C9 a 2D6 inhibovat přechodně v první den podání. Klinický význam této inhibice nebyl ověřen. Potenciál časově závislé inhibice enzymů CYP450 remdesivirem nebyl ověřován.

Remdesivir indukoval CYP1A2 a potenciálně CYP3A4, ne však CYP2B6 *in vitro* (viz bod 4.5).

Data z testů *in vitro* nesignalizují žádnou klinicky relevantní inhibici UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 nebo 2B7 remdesivirem či jeho metabolity GS-441524 a GS-704277.

Remdesivir inhiboval OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro* (viz bod 4.5). Žádné údaje o inhibici OAT1, OAT3 nebo OCT2 remdesivirem nejsou k dispozici.

Remdesivir a jeho metabolity ve fyziologicky relevantních koncentracích neinhibovaly Pgp a BCRP *in vitro*.

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, 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 (potkan při dávce 3 mg/kg/den) expozice u lidí při RHD. V lidské plazmě byl prokázán neidentifikovaný významný metabolit (M27) (viz bod 5.2). Zda u makaků a potkanů dochází k expozici tomuto metabolitu (M27), není známo. Studie na zvířatech proto nemusí dostatečně vypovídat o možných rizicích tohoto metabolitu.

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).

V preklinických studiích na potkanech a králících 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 doporučené dávce (RHD).

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

Není známo, zda se u potkanů a králíků aktivní trifosfát nukleosidového analogu GS-443902 a neidentifikovaný lidský metabolit M27 tvoří. Studie na zvířatech proto nemusí dostatečně vypovídat o možných rizicích těchto metabolitů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

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

3 roky

Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok

Naředěný infuzní roztok remdesiviru uchovávejte maximálně 4 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Podmínky uchování 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 rekonstituujte přidáním 19 ml sterilní vody pro injekci pomocí injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti pro danou injekční lahvičku.
 - Pokud podtlak nenatáhne sterilní vodu pro injekci do injekční lahvičky, lahvičku nepoužívejte.
- 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. Intravenózní léčivé přípravky se vždy doporučuje bezprostředně po přípravě, pokud je to možné.

- Použijte tabulku 4 pro stanovení objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné z infuzního vaku.

Tabulka 4: 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 4.
- Odeberte požadovaný objem roztoku remdesiviru rekonstituovaného z prášku pro koncentrát pro infuzní roztok injekční stříkačkou vhodné velikosti dle tabulky 4. Veškerý nevyužitý roztok v injekční lahvičce remdesiviru zlikvidujte.
- Požadovaný objem roztoku remdesiviru rekonstituovaného z prášku pro koncentrát pro infuzní roztok přeneste do příslušného infuzního vaku.
- Pozvolna vak 20krát tak, aby se roztok ve vaku promíchal. Neprotřepávejte.
- Připravený roztok je stabilní 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C), a to včetně doby před naředěním do intravenózního infuzního roztoku.

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: {DD. měsíc RRRR}

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**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI 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.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Ke zlepšení strategie kontroly nečistot, snížení rizika kontaminace a zajištění komplexní kontroly v průběhu celého životního cyklu přípravku má držitel rozhodnutí o registraci podle dohody znovu definovat výchozí materiály pro syntézu léčivé látky, odpovídajícím způsobem aktualizovat veškerou dokumentaci a implementovat nově definované výchozí materiály. Odpovídající žádost o změnu je nutno podat nejpozději v srpnu 2020.	Červen 2021

K zajištění konzistence šarží držitel rozhodnutí o registraci rozšířit popis syntézy léčivé látky o další podrobnosti o výtěžku a podmínkách procesu, jednoznačně specifikovat nasazení každé fáze procesu, použité materiály a jejich specifikace, a také definovat velikost šarže. Dále odůvodnit nebo zpřísnit rozsahy u parametrů procesu.	Srpen 2020
K dalšímu doložení strategie kontroly léčivé látky má držitel rozhodnutí o registraci dále rozpracovat diskusi o nečistotách, konkrétně o vzniku potenciálních nečistot v současných a nově definovaných výchozích surovinách, reprezentativnosti léčivé látky používané v toxikologickém programu vzhledem ke komerčnímu přípravku, kontaminaci léčivé látky anorganickými nečistotami a navrhované odůvodnění vhodnosti a přiměřenosti navrhovaných kontrol.	Srpen 2020
Ke zlepšení strategie kontrol léčivé látky má držitel rozhodnutí o registraci revidovat specifikaci léčivé látky – doplnit parametr „mikrobiální limity“, a to tak, že přezkoumá navrhované limity pro stanovení, nečistoty, reziduální rozpouštědla a vodu v souladu s údaji z šarží nebo příslušnými pokyny Evropského lékopisu (podle potřeby) a následně potvrdit, že je daná analytická metoda schopna detekovat nespecifikované nečistoty GS-832698 a GS-832699.	Srpen 2020
K zajištění konzistence jednotlivých šarží prášku pro koncentrát pro infuzní roztok má držitel rozhodnutí o registraci rozšířit popis výroby finálního přípravku o další detaily tak, že předloží aktuální zprávu o validaci procesu, odůvodní koncentraci sodné soli sulfobutoxybetadexu, jasně definuje velikost šarže v souladu s validačními testy procesu a místem výroby, definuje parametry procesů a kritéria přijatelnosti a zavede další kontroly v průběhu procesu.	Srpen 2020
K potvrzení přiměřenosti aseptického zpracování sterilního velkoobjemového produktu pro prášek pro koncentrát pro infuzní roztok má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky z testů naplnění obalů médiem.	Srpen 2020
Ke zlepšení strategie kontrol u prášku pro koncentrát pro infuzní roztok má držitel rozhodnutí o registraci revidovat specifikace pomocných a léčivých látek, tj. revidovat limity pro stanovení, nečistoty a obsah vody v souladu s údaji o šarži a stabilitě a požadavky a směnicemi Evropského lékopisu, podle potřeby.	Srpen 2020
Za účelem dalšího doložení doporučení pro rekonstituci a uchování prášku pro koncentrát pro infuzní roztok má držitel rozhodnutí o registraci předložit údaje o stabilitě rekonstituovaného prášku pro koncentrát pro infuzní roztok při použití, a to naředěného na 100 ml 0,9% (fyziologickým) roztokem. Kromě toho má být poskytnuto odůvodnění různých režimů ředění prášku pro koncentrát pro infuzní roztok (naředění na 100 ml nebo 250 ml) a koncentrátu pro infuzní roztok (naředění na 250 ml). Je třeba vzít v úvahu riziko chyb při zpracování.	Srpen 2020
K zajištění konzistence jednotlivých šarží koncentrátu pro infuzní roztok má držitel rozhodnutí o registraci rozšířit popis výroby finálního přípravku o další podrobnosti tak, že předloží aktuální zprávu o validaci procesu, odůvodní hladinu sodné soli sulfobutoxybetadexu, jasně definuje velikost šarže v souladu s validačními testy procesu a místem výroby, definuje parametry procesů kritéria přijatelnosti, zavede další kontroly v průběhu procesu a poskytne další informace o výrobních šaržích.	Srpen 2020
K potvrzení vhodnosti aseptického zpracování sterilního velkoobjemového produktu pro koncentrát pro infuzní roztok má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky z testů naplnění obalů médiem.	Srpen 2020

Ke zlepšení strategie kontrol u koncentrátu pro roztok pro infuzní přípravek má držitel rozhodnutí o registraci revidovat specifikace pomocných látek a finálního přípravku, tj. revidovat limity pro stanovení, nečistoty a endotoxiny v souladu s údaji o šarži a stabilitě a požadavky a směrnici Evropského lékopisu, podle potřeby.	Srpen 2020
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti remdesiviru by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit závěrečnou zprávu o klinické studii (CSR) CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1).	Prosinec 2020
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti remdesiviru u pacientů na IMV/ECMO má držitel rozhodnutí o registraci předložit publikované finální údaje o mortalitě (D28) ze studie (CSR) CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1), seříděné podle systematických kategorií. Kromě toho má držitel rozhodnutí o registraci předložit k diskusi o potenciální dysbalanci při užívání kortikosteroidů a modifikaci účinku ve studii CO-US-540-5776.	Srpen 2020
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti remdesiviru má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečnou zprávu CSR za část A (den 28) studie GS-US-540-5773.	Prosinec 2020
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti remdesiviru má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečnou zprávu CSR za část A (den 28) studie GS-US-540-5774.	Prosinec 2020
K potvrzení bezpečnostního profilu remdesiviru má držitel rozhodnutí o registraci předložit v modulu 2.7.4 analýzu všech dostupných údajů o bezpečnosti z klinických studií CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 a CO-US-540-5758 po jejich dokončení, včetně kazuistik, podrobných údajích o nežádoucích účincích a expozici, jakož i analýzy výskytu a zhoršení případů AE, SAE a ADR spojených s rostoucí expozicí.	Prosinec 2020

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY (KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Veklury 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
remdesivirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po 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

Uchovávejte v chladničce.

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/1/20/1459/001

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

Bude uveden následující QR kód: : www.veklury.eu

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE (KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Veklury 100 mg sterilní koncentrát
remdesivirum
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 ml
(5 mg/ml)

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 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

Bude uveden následující QR kód: : www.veklury.eu

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 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.

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 je remdesivirum. Jedná se o antivirový léčivý přípravek používaný k léčbě 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 pacientům s onemocněním COVID-19 podáván v nemocnici. Je vhodný pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let s tělesnou hmotností 40 kg a více. Má být podáván pouze pacientům, kteří mají zápal plic nebo vyžadují léčbu kyslíkem k usnadnění dýchání.

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 poradte se svým lékařem:

- **pokud máte problémy s játry.** U některých pacientů byla po podání přípravku Veklury zjištěna zvýšená hladina jaterních enzymů. Před zahájením léčby Vám lékař nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil, zda Vám může být léčivý přípravek bezpečně podán.
- **pokud máte problémy s ledvinami.** Tento léčivý přípravek se nemá podávat některým pacientům se závažným onemocněním ledvin. Lékař Vám nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil, zda Vám může být léčivý přípravek bezpečně podán.

Reakce po infuzi

Přípravek Veklury může vyvolat reakci na infuzi nebo alergickou reakci. 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
- Pocení
- Svalový třes.

→ **Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků.**

Krevní testy prováděné před zahájením a v průběhu léčby

Pokud Vám má být podáván léčivý přípravek Veklury, budou Vám před zahájením léčby provedeny krevní testy. Krevní testy se budou při léčbě přípravkem Veklury provádět podle posouzení lékaře. Tyto testy mají zjistit případné problémy s ledvinami nebo s játry. Pokud budou zjištěny případné problémy s ledvinami nebo s játry během léčby, podávání přípravku Veklury bude ukončeno. Viz *Možné nežádoucí účinky*.

Děti a dospívající

Přípravek Veklury není určen k podávání u dětí mladších 12 let nebo vážících méně než 40 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 remdesivirem současně chlorochin či hydroxychlorochin.

Některé léky, například midazolam nebo pitavastatin, je třeba užívat nejméně 2 hodiny po přípravku Veklury, protože může mít negativní vliv na jejich účinek.

Veklury může ovlivnit způsob, jakým některé léky (např. theofylin nebo midazolam) působí.

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

Veklury lze podávat v kombinaci s dexamethasonem.

Není dosud známo, jak léčivý přípravek Veklury ovlivňuje účinek jiných léků v krvi nebo jak jiné léky ovlivňují účinek přípravku Veklury. Zdravotnický tým odpovědný za Vaši léčbu Vás bude sledovat, zda se léčivé přípravky navzájem ovlivňují.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná, nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Není k dispozici dostatek informací, aby bylo možné určit, zda je podávání přípravku Veklury v těhotenství bezpečné. Léčivý přípravek Veklury může být podáván pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje potenciální riziko pro matku a nenarozené dítě. Během léčby remdesivirem musíte používat účinnou antikoncepci.

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud kojíte. Není známo, zda přípravek Veklury nebo virus způsobující onemocnění COVID-19 proniká do mateřského mléka nebo jaké by mohly být účinky na kojené dítě nebo na tvorbu mléka. Lékař Vám poradí, zda pokračovat v kojení nebo zahájit léčbu přípravkem Veklury. Je nutné zvážit potenciální přínos Vaší léčby v porovnání se zdravotním přínosem a rizikem kojení pro Vaše dítě.

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 6 g sodné soli sulfobutoxybetadexu v jedné 100mg dávce přípravku Veklury (12 g v úvodní dávce). Tato složka je *cyklodextrinový emulzifikátor*, který napomáhá léčivému přípravku se rozptýlit v těle.

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 přípravku je:

- jednorázová úvodní dávka 200 mg první den
- následovaná denní dávkou 100 mg počínaje druhým dnem.

Veklury vám bude podáván každý den **po dobu nejméně 5 dnů**. Lékař může léčbu prodloužit až na celkem 10 dní.

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.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Krevní testy mohou ukázat zvýšení hladin jaterních enzymů zvaných *aminotransferázy*.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Vyrážka

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)

- Alergické reakce nebo reakce na infuzi. 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
- Pocení
- Svalový třes

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i 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

- **Před použitím** uchovávejte neotevřený koncentrovaný roztok přípravku Veklury v chladničce až do dne podání. Před naředěním nechte koncentrovaný roztok ohřát na pokojovou teplotu.
- **Po naředění** je léčivý přípravek Veklury určen k okamžitému použití. V případě potřeby lze vaky naředěného roztoku uchovávat až 4 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin v chladničce. Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 24 hodin.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, jestliže jsou v injekční lahvičce viditelné částice a/nebo v případě, že roztok není bezbarvý či žlutý.

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, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Veklury vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Veklury 100 mg koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až žlutý vodný koncentrovaný roztok určený před podáním pomocí intravenózní infuze k naředění roztokem chloridu sodného. Je dodáván v injekční lahvičce k jednorázovému použití z čirého skla.

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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

<Další zdroje informací>

Naskenujte následující kód pomocí mobilního zařízení pro získání **těchto informací v různých jazycích**.

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

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 koncentrát pro infuzní roztok remdesivirum

Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití obsahuje remdesivirum 100 mg (5 mg/ml) ve formě čirého, bezbarvého až žlutého vodného koncentráту určeného k naředění.

Shrnutí průběhu léčby

Přípravek Veklury je určen pro dospělé a dospívající (starší 12 let s hmotností nejméně 40 kg) s pneumonií, kteří vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem.

Přípravek Veklury má být podáván ve formě intravenózní infuze v celkovém objemu 250 ml 0,9% chloridu sodného po dobu 30 až 120 minut.

Doporučená dávka přípravku je:

- jednorázová úvodní dávka 200 mg 1. den
- následovaná udržovacími dávkami 100 mg jednou denně počínaje 2. dnem.

Doporučený způsob léčby:

- jedna infuze **denně po dobu nejméně 5 dnů**. Léčbu je možné prodloužit na celkem 10 dnů.

Koncentrovaný roztok musí být naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za aseptických podmínek. Naředěný roztok se podává ihned.

U všech pacientů je nutno před zahájením léčby (a podle klinické potřeby během léčby) zkontrolovat funkci jater a ledvin. Podle klinické potřeby budou prováděna biochemická vyšetření séra, hematologická vyšetření a vyšetření ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy.

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

Naředit koncentrát roztokem chloridu sodného.

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

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

- Nechte ohřát na pokojovou teplotu (20 °C – 25 °C).
- Zkontrolujte, že uzávěr lahvičky nevykazuje žádné závady a koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje žádné viditelné částice.
- Ke stanovení objemu chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné odebrat z infuzního vaku, použijte tabulku 1.

Tabulka 1: Pokyny k ředění

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

- Odstraňte požadovaný objem roztoku chloridu sodného z infuzního vaku za použití injekční stříkačky a jehly vhodné velikosti. Viz tabulka 1.
- Vytažením pístu natáhněte přibližně 10 ml vzduchu
- Vzduch aplikujte do injekční lahvičky přípravku Veklury nad hladinu roztoku.
- Obráťte lahvičku dnem vzhůru a odeberte požadovaný objem přípravku do stříkačky. Viz tabulka 1. K odběru posledních 5 ml je potřeba vynaložit větší sílu.
- Koncentrovaný roztok přidejte do infuzního vaku.
- Pozvolna 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 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) od doby naředění roztoku.
- Veškerý nevyužitý přípravek Veklury v injekční lahvičce zlikvidujte.

Podání infuze

- Naředěný roztok podávejte po dobu 30 až 120 minut rychlostí infuze viz tabulka 2.
- Po dokončení infuze propláchněte alespoň 30 ml 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).
- Naředěný roztok nesmí být podáván infuzí současně s žádným dalším léčivým přípravkem. Kompatibilita přípravku Veklury s jinými i.v. roztoky a léčivými přípravky s výjimkou chloridu sodného není známa.

Tabulka 2: Rychlost infuze

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

Monitorování a hlášení nežádoucích účinků

- Monitorujte nežádoucí účinky u pacienta během a po podání infuze.
- Hlaste nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení **nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V.

Uchovávejte bezpečně přípravek Veklury

- **Před použitím** uchovávejte injekční lahvičky Veklury v chladničce (2 °C – 8 °C) až do dne podání. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekčních lahvičkách / krabičkách za písmeny EXP.
- Koncentrát přípravku Veklury je čirý, bezbarvý až žlutý vodný koncentrovaný roztok.
- **Před naředěním** nechte ohřát injekční lahvičky přípravku Veklury na pokojovou teplotu (20 °C – 25 °C).
- **Po naředění** je přípravek Veklury určen k okamžitému použití. V případě potřeby lze vak naředěného roztoku uchovávat až 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C). Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 24 hodin.

Nepoužívejte opakovaně ani neuchovávejte nepoužitý koncentrovaný roztok nebo naředěný roztok přípravku Veklury.

Informace v jiných jazycích

- Naskenujte následující kód pomocí mobilního zařízení pro získání informací v různých jazycích.

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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 i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

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 je remdesivirum. Jedná se o antivirový léčivý přípravek používaný k léčbě 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 pacientům s onemocněním COVID-19 podáván v nemocnici. Je vhodný pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let s tělesnou hmotností 40 kg a více. Má být podáván pouze pacientům, kteří mají zápal plic nebo vyžadují léčbu kyslíkem k usnadnění dýchání.

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 poradte se svým lékařem:

- **pokud máte problémy s játry.** U některých pacientů byla po podání přípravku Veklury zjištěna zvýšená hladina jaterních enzymů. Před zahájením léčby Vám lékař nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil, zda Vám může být léčivý přípravek bezpečně podán.
- **pokud máte problémy s ledvinami.** Tento léčivý přípravek se nemá podávat některým pacientům se závažným onemocněním ledvin. Lékař Vám nechá udělat krevní testy, aby vyhodnotil, zda Vám může být léčivý přípravek bezpečně podán.

Reakce po infuzi

Přípravek Veklury může vyvolat reakci na infuzi nebo alergickou reakci. 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
- Pocení
- Svalový třes.

→ **Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků**

Krevní testy prováděné před zahájením a v průběhu léčby

Pokud Vám má být podáván léčivý přípravek Veklury, budou Vám před zahájením léčby provedeny krevní testy. Krevní testy se budou při léčbě přípravkem Veklury provádět podle posouzení lékaře. Tyto testy mají zjistit případné problémy s ledvinami nebo s játry. Pokud budou zjištěny případné problémy s ledvinami nebo s játry během léčby, podávání přípravku Veklury bude ukončeno. Viz *Možné nežádoucí účinky*.

Děti a dospívající

Přípravek Veklury není určen k podávání u dětí mladších 12 let nebo vážících méně než 40 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 remdesivirem současně chlorochin či hydroxychlorochin.

Některé léky, například midazolam nebo pitavastatin, je třeba užívat nejméně 2 hodiny po přípravku Veklury, protože může mít negativní vliv na jejich účinek.

Veklury může ovlivnit způsob, jakým některé léky (např. theofylin nebo midazolam) působí.

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

Veklury lze podávat v kombinaci s dexamethasonem.

Není dosud známo, jak léčivý přípravek Veklury ovlivňuje účinek jiných léků v krvi nebo jak jiné léky ovlivňující účinek přípravku Veklury. Zdravotnický tým odpovědný za Vaši léčbu Vás bude sledovat, zda se léčivé přípravky navzájem ovlivňují.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná, nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Není k dispozici dostatek informací, aby bylo možné určit, zda je podávání přípravku Veklury v těhotenství bezpečné. Léčivý přípravek Veklury může být podáván pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje potenciální riziko pro matku a nenarozené dítě. Během léčby remdesivirem musíte používat účinnou antikoncepci.

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud kojíte. Není známo, zda přípravek Veklury nebo virus způsobující onemocnění COVID-19 proniká do mateřského mléka nebo jaké by mohly být účinky na kojené dítě nebo na tvorbu mléka. Lékař Vám poradí, zda pokračovat v kojení nebo zahájit léčbu přípravkem Veklury. Je nutné zvážit potenciální přínos Vaší léčby v porovnání se zdravotním přínosem a rizikem kojení pro Vaše dítě.

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.

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 přípravku je:

- jednorázová úvodní dávka 200 mg první den
- následovaná denní dávkou 100 mg počínaje druhým dnem.

Veklury vám bude podáván každý den **po dobu nejméně 5 dnů**. Lékař může léčbu prodloužit až na celkem 10 dní.

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.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- Krevní testy mohou ukázat zvýšení hladin jaterních enzymů zvaných *aminotransferázy*.

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Vyrážka

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)

- Alergické reakce nebo reakce na infuzi. 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
- Pocení
- Svalový třes

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i 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

- **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 4 hodiny při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin v chladničce. Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 24 hodin.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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 injekční lahvičce k jednorázovému použití z čirého skla.

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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

<Další zdroje informací>

Naskenujte následující kód pomocí mobilního zařízení pro získání **těchto informací v různých jazycích**.

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

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 průběhu léčby

Přípravek Veklury je určen pro dospělé a dospívající (starší 12 let s hmotností nejméně 40 kg) s pneumonií, kteří vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem.

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

Doporučená dávka přípravku je:

- jednorázová úvodní dávka 200 mg 1. den
- následovaná udržovacími dávkami 100 mg jednou denně počínaje 2. dnem.

Doporučený způsob léčby:

- jedna infuze **denně po dobu nejméně 5 dnů**. Léčbu je možné prodloužit na 10 dnů celkem.

Prášek musí být rekonstituován ve 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.

U všech pacientů je nutno před zahájením léčby (a podle klinické potřeby během léčby) zkontrolovat funkci jater a ledvin. Podle klinické potřeby budou prováděna biochemická vyšetření séra, hematologická vyšetření a vyšetření ALT, AST, bilirubinu a alkalické fosfatázy.

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. Tím je získán roztok remdesiviru o koncentraci 5 mg/ml.
 - Pokud vakuum nenatáhne sterilní vodu pro injekci do injekční lahvičky, injekční lahvičku nepoužívejte.
- 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.

Ke stanovení objemu injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je nutné odebrat z infuzního vaku, použijte tabulku 1.

Tabulka 1: 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 1.
- Odeberte požadovaný objem rekonstituovaného přípravku Veklury za použití injekční stříkačky vhodné velikosti. Viz tabulka 1.
- Rekonstituovaný přípravek Veklury přidejte do infuzního vaku.
- Pozvolna 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 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) od doby rekonstituce prášku.

Podání infuze

- Naředěný roztok podávejte po dobu 30 až 120 minut rychlostí infuze viz tabulka 2.
- 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 2: Rychlost infuze

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

Monitorování a hlášení nežádoucích účinků

- Monitorujte nežádoucí účinky u pacienta během a po podání infuze.
- Hlaste 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 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 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C). Mezi naředěním a podáním nesmí uplynout více než 24 hodin.

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

Informace v jiných jazycích

- Naskenujte následující kód pomocí mobilního zařízení pro získání informací v různých jazycích.

Bude uveden následující QR kód: www.veklury.eu

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.