

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di remdesivir. Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 5 mg/mL di soluzione di remdesivir.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 3 g di etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).  
Polvere di colore da bianco a biancastro a giallo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento) (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

L'utilizzo di remdesivir è limitato alle strutture sanitarie in cui sia possibile tenere i pazienti sotto stretta osservazione (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di remdesivir nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di remdesivir non è stata valutata nei pazienti con compromissione renale. I pazienti con eGFR  $\geq 30$  mL/min hanno ricevuto remdesivir per il trattamento della COVID-19 senza alcun aggiustamento della dose. Remdesivir non deve essere usato nei pazienti con eGFR  $< 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di remdesivir non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. Non è noto se l'aggiustamento del dosaggio sia appropriato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei bambini di età inferiore a 12 anni e peso  $< 40$  kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Remdesivir deve essere somministrato mediante infusione endovenosa dopo la ricostituzione e un'ulteriore diluizione.

Non deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (IM).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

**Tabella 1. Velocità d'infusione raccomandata – per remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione ricostituita e diluita**

<b>Volume della sacca per infusione</b>	<b>Durata dell'infusione</b>	<b>Velocità d'infusione</b>
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 Controindicazioni**

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche, sono state osservate durante e in seguito alla somministrazione di remdesivir. Segni e sintomi possono includere ipotensione, ipertensione, tachicardia, bradicardia, ipossia, ipertensione, dispnea, respiro sibilante, angioedema, eruzione cutanea, nausea, vomito, diaforesi e brividi. Velocità d'infusione più basse, con un tempo di infusione massimo fino a 120 minuti, possono essere prese in considerazione per

prevenire potenzialmente tali segni e sintomi. Monitorare i pazienti durante e dopo la somministrazione di remdesivir per individuare eventuali reazioni di ipersensibilità. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente rilevante, interrompere immediatamente la somministrazione di remdesivir e avviare un trattamento appropriato.

#### Aumento delle transaminasi

Negli studi clinici con remdesivir sono stati osservati aumenti delle transaminasi, anche in volontari sani e pazienti affetti da COVID-19. La funzionalità epatica deve essere determinata in tutti i pazienti prima di avviare il trattamento con remdesivir e deve essere monitorata durante il trattamento in modo clinicamente appropriato. Non sono stati condotti studi clinici con remdesivir in pazienti con compromissione epatica. Remdesivir deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

- La terapia con remdesivir non deve essere iniziata nei pazienti con alanina aminotransferasi (ALT)  $\geq 5$  volte il limite superiore della norma al basale.
- La terapia con remdesivir deve essere interrotta nei pazienti che presentano:
  - ALT  $\geq 5$  volte il limite superiore della norma durante il trattamento con remdesivir. Il trattamento con remdesivir può essere ripreso quando il valore dell'ALT è  $< 5$  volte il limite superiore della norma  
OPPURE
  - aumento dell'ALT accompagnato da segni o sintomi di infiammazione epatica o aumento della bilirubina coniugata, della fosfatasi alcalina o del rapporto internazionale normalizzato (*international normalised ratio*, INR) (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

#### Compromissione renale

Negli studi sugli animali condotti su ratti e scimmie è stata osservata tossicità renale severa (vedere paragrafo 5.3). Il meccanismo alla base di questa tossicità renale non è completamente chiaro. Non è possibile escludere un effetto anche negli esseri umani.

Per tutti i pazienti l'eGFR deve essere determinata prima dell'inizio della terapia con remdesivir e durante il trattamento, in modo clinicamente appropriato. Remdesivir non deve essere usato nei pazienti con eGFR  $< 30$  mL/min.

#### Rischio di ridotta attività antivirale in caso di co-somministrazione con cloroquina o idrossicloroquina

La co-somministrazione di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandata sulla base di dati *in vitro* che mostrano un effetto antagonista della cloroquina sull'attivazione metabolica intracellulare e un'attività antivirale di remdesivir (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### Eccipienti

Veklury contiene etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio che viene escreto dai reni e si accumula nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Pertanto, Veklury non deve essere usato nei pazienti con eGFR  $< 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con remdesivir. Attualmente non si conosce il potenziale d'interazione complessivo; pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione nei giorni in cui viene loro somministrato remdesivir. A causa dell'antagonismo osservato *in vitro*, l'utilizzo concomitante di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandato.

## Effetti di altri medicinali su remdesivir

*In vitro*, remdesivir è un substrato per le esterasi nel plasma e nei tessuti, per gli enzimi CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A4 coinvolti nel metabolismo dei farmaci, nonché per i polipeptidi trasportatori di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e i trasportatori della glicoproteina P (P-gp).

Il potenziale d'interazione di remdesivir con inibitori/induttori del pathway idrolitico (esterasi) o con CYP2C8, 2D6 o 3A4 non è stato studiato. Il rischio di interazioni clinicamente rilevanti non è noto. Inibitori forti possono comportare una maggiore esposizione a remdesivir. L'uso di induttori forti (ad es. rifampicina) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di remdesivir e pertanto non è raccomandato.

Desametasone è stato segnalato come induttore moderato di CYP3A e P-gp. L'induzione è dose-dipendente e si verifica dopo l'assunzione di dosi multiple. È improbabile che desametasone abbia un effetto clinicamente significativo su remdesivir in quanto remdesivir ha un rapporto di estrazione epatica moderato-alto e viene usato per un breve periodo nel trattamento della COVID-19.

## Effetti di remdesivir su altri medicinali

*In vitro*, remdesivir è un inibitore di CYP3A4, OATP1B1 e OATP1B3. La rilevanza clinica di queste interazioni farmacologiche *in vitro* non è stata stabilita. Remdesivir può causare un aumento temporaneo delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di CYP3A o OATP 1B1/1B3. Non ci sono dati disponibili. Tuttavia, si raccomanda che i medicinali che sono substrati di CYP3A4 o substrati di OATP 1B1/1B3 siano somministrati almeno 2 ore dopo remdesivir. *In vitro*, remdesivir ha indotto il CYP1A2 e potenzialmente il CYP3A. La co-somministrazione di remdesivir con i substrati CYP1A2 o CYP3A4 con indice terapeutico ristretto potrebbe condurre alla perdita della loro efficacia.

Desametasone è un substrato del CYP3A4 e sebbene remdesivir inibisca il CYP3A4, a causa della rapida clearance di remdesivir dopo la somministrazione endovenosa, è improbabile che remdesivir abbia un effetto significativo sull'esposizione a desametasone.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di remdesivir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Remdesivir non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non ne richieda l'utilizzo.

Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

### Allattamento

Non è noto se remdesivir sia escreto nel latte materno. Non si conoscono gli effetti del medicinale sul lattante o sulla produzione del latte.

In studi sugli animali, principale metabolita di remdesivir, GS-441524 è stato rilevato nel sangue di cuccioli di ratto allattati da madri a cui era stato somministrato remdesivir. Pertanto, si può presumere che remdesivir e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte degli animali in allattamento.

A causa del potenziale di trasmissione virale ai lattanti SARS-CoV-2-negativi e delle reazioni avverse causate dal farmaco nei neonati allattati con latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con remdesivir tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di remdesivir sulla fertilità negli esseri umani. Nei ratti maschi non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con remdesivir. Nei ratti femmina, tuttavia, è stata osservata una compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per l'essere umano non è nota.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Si ritiene che remdesivir non alteri o alteri in modo trascurabile tali capacità.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune in volontari sani è l'aumento delle transaminasi (14%). La reazione avversa più comune nei pazienti con COVID-19 è la nausea (4%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito nella Tabella 2 per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse**

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	ipersensibilità
Non nota	reazione anafilattica
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea
<i>Patologie cardiache</i>	
Non nota	bradicardia sinusale*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune	transaminasi aumentate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	eruzione cutanea
<i>Esami diagnostici</i>	
Molto comune	tempo di protrombina prolungato
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Raro	reazione correlata all'infusione

\*Segnalato nel contesto post-marketing, generalmente risolti entro 4 giorni dall'ultima somministrazione di remdesivir senza ulteriori interventi

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Transaminasi aumentate*

In studi su volontari sani, l'aumento di ALT, di aspartato aminotransferasi (AST) o di entrambe in soggetti che hanno ricevuto remdesivir era di grado 1 (10%) o di grado 2 (4%). In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (NIAID ACTT-1) in pazienti con COVID-19, sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado ( $\geq 1,25$  x limite superiore della norma [ULN]) con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 33% e nel 32% dei pazienti trattati con remdesivir rispetto al 44% e 43% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Anomalie delle analisi

di laboratorio di grado  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times \text{ULN}$ ) con AST e ALT aumentate si sono verificate rispettivamente nel 6% e nel 3% dei pazienti trattati con remdesivir rispetto all'8% e 6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5773) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 severa che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=200) o 10 giorni (n=197), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 40% e 42% dei pazienti trattati con remdesivir. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado  $\geq 3$  con AST e ALT aumentate si sono verificate entrambe nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5774) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 moderata che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=191) o 10 giorni (n=193) rispetto allo standard di cura (n=200), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 32% e 33% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 33% e nel 39% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado  $\geq 3$  con AST e ALT aumentate si sono verificate rispettivamente nel 2% e nel 3% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 6% e nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura.

#### *Tempo di protrombina prolungato*

In uno studio clinico (NIAID ACTT-1) condotto su pazienti con COVID-19, l'incidenza del tempo di protrombina prolungato o dell'INR (per lo più di grado 1-2) era superiore nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo, senza differenze nell'incidenza degli eventi di sanguinamento tra i due gruppi. Durante il trattamento con remdesivir il tempo di protrombina deve essere monitorato come clinicamente appropriato.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Il trattamento del sovradosaggio di remdesivir deve includere misure generali di supporto tra cui monitoraggio dei segni vitali e osservazione dello stato clinico del paziente. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di remdesivir.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AB16

#### Meccanismo d'azione

Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Questo agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale. Come meccanismo aggiuntivo, il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo può anche inibire la sintesi dell'RNA virale dopo la sua incorporazione nell'RNA virale stampo come conseguenza della lettura da parte della polimerasi virale che può verificarsi in presenza di concentrazioni di nucleotidi più elevate. Quando nell'RNA virale stampo è presente il nucleotide di

remdesivir, l'efficienza dell'incorporazione del nucleotide naturale complementare è compromessa e questo inibisce la sintesi dell'RNA virale.

### Attività antivirale

Remdesivir ha mostrato un'attività *in vitro* contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano con una concentrazione efficace al 50% (EC<sub>50</sub>) pari a 9,9 nM dopo 48 ore di trattamento. Remdesivir ha inibito la replicazione del SARS-CoV-2 nelle linee cellulari continue dell'epitelio polmonare umano Calu-3 con una EC<sub>50</sub> pari a 280 nM dopo 72 ore di trattamento. L'EC<sub>50</sub> di remdesivir rispetto al SARS-CoV-2 nelle cellule Vero è stata pari a 137 nM e 750 nM rispettivamente 24 e 48 ore dopo il trattamento. L'attività antivirale di remdesivir è stata antagonizzata dalla cloroquina fosfato in maniera dose-dipendente quando i due farmaci sono stati co-incubati a concentrazioni clinicamente rilevanti in cellule HEP-2 infette da virus respiratorio sinciziale (RSV). Valori maggiori di EC<sub>50</sub> di remdesivir sono stati osservati con l'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato. L'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato ha ridotto la formazione di remdesivir trifosfato nelle cellule epiteliali bronchiali umane normali.

### Resistenza

La profilazione della resistenza in coltura cellulare eseguita utilizzando il coronavirus (CoV) dei roditori, noto come virus dell'epatite murina, ha identificato 2 sostituzioni (F476L e V553L) nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale in corrispondenza di residui conservati dei CoV che hanno determinato una riduzione (di 5,6 volte) della sensibilità a remdesivir. L'introduzione delle sostituzioni corrispondenti (F480L e V557L) nel SARS-CoV ha ridotto la sensibilità alla coltura cellulare di remdesivir di 6 volte e attenuato la patogenesi del SARS-CoV in un modello murino.

Lo sviluppo della resistenza a remdesivir da parte del SARS-CoV-2 in colture cellulari non è stato valutato finora. Non ci sono dati clinici disponibili sullo sviluppo di resistenza a remdesivir da parte del SARS-CoV-2.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Studi clinici in pazienti con COVID-19*

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

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ha valutato 200 mg di remdesivir una volta al giorno per 1 giorno seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno fino a un massimo di 9 giorni (per un totale massimo di 10 giorni di terapia per via endovenosa) in pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 ed evidenza di coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. Lo studio ha arruolato 1.062 pazienti ospedalizzati: 159 (15%) pazienti con malattia lieve/moderata (il 15% in entrambi i gruppi di trattamento) e 903 (85%) pazienti con malattia severa (l'85% in entrambi i gruppi di trattamento). La malattia lieve/moderata era definita da SpO<sub>2</sub> >94% e frequenza respiratoria < 24 respiri/minuto senza ossigenoterapia supplementare; la malattia severa era definita da SpO<sub>2</sub> ≤94% in aria ambiente, frequenza respiratoria ≥24 respiri/minuto e richiedente ossigenoterapia o ventilazione meccanica. Un totale di 285 pazienti (26,8%) (n=131 trattati con remdesivir) era sottoposto a ventilazione meccanica/ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). I pazienti, stratificati in base alla severità della malattia al momento dell'arruolamento, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere remdesivir (n=541) o placebo (n=521), in aggiunta allo standard di cura.

L'età media al basale era di 59 anni e il 36% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni. I pazienti erano per il 64% di sesso maschile, per il 53% bianchi, per il 21% neri e per il 13% asiatici. Le comorbidità più comuni erano ipertensione (51%), obesità (45%) e diabete mellito di tipo 2 (31%); la distribuzione delle comorbidità era simile tra i due gruppi di trattamento.

Circa il 38,4% (208/541) dei pazienti ha ricevuto un ciclo di trattamento di 10 giorni con remdesivir.

L'endpoint clinico primario era il tempo alla guarigione entro 29 giorni dalla randomizzazione. Sono stati considerati guariti i pazienti dimessi dall'ospedale (con o senza limitazioni dell'attività e con o senza necessità di ossigenoterapia domiciliare) o ancora ricoverati ma che non avevano bisogno di ossigenoterapia supplementare e non necessitavano più di assistenza medica continuativa. Il tempo mediano al recupero è stato di 10 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 15 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,29; [IC al 95% da 1,12 a 1,49];  $p < 0,001$ ).

Non sono state osservate differenze nel tempo al recupero nello strato di pazienti con malattia lieve/moderata al momento dell'arruolamento ( $n=159$ ). Il tempo mediano al recupero è stato di 5 giorni per remdesivir e 7 giorni per placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,10 [IC al 95% da 0,8 a 1,53]); l'*odds ratio* del miglioramento su scala ordinale nel gruppo trattato con remdesivir al Giorno 15 rispetto al gruppo placebo era 1,2 [IC al 95% da 0,7 a 2,2;  $p = 0,562$ ].

Tra i pazienti con malattia severa al momento dell'arruolamento ( $n=903$ ), il tempo mediano al recupero è stato di 12 giorni nel gruppo trattato con remdesivir rispetto a 19 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,34 [IC al 95% da 1,14 a 1,58],  $p < 0,001$ ); l'*odds ratio* del miglioramento su scala ordinale nel gruppo remdesivir al Giorno 15 rispetto al gruppo placebo era 1,6 [IC al 95% da 1,3 a 2,0]).

In generale, il miglioramento su scala ordinale al Giorno 15 era più alto nel gruppo trattato con remdesivir rispetto al gruppo placebo (*odds ratio* 1,6 [IC al 95% da 1,3 a 1,9],  $p < 0,001$ ). La mortalità al giorno 29 nella popolazione generale è stata dell'11,6% nel gruppo trattato con remdesivir e del 15,4% nel gruppo placebo (hazard ratio 0,73; [IC al 95% da 0,52 a 1,03];  $p=0,07$ ). La Tabella 3 riporta i dati di un'analisi a posteriori sulla mortalità al giorno 29 per categorie su scala ordinale.

**Tabella 3. Dati sulla mortalità al giorno 29 per categorie su scala ordinale<sup>a</sup> al basale - Studio NIAID ACTT-1**

	Punteggio su scala ordinale al basale			
	5		6	
	Richiedenti ossigenoterapia a basso flusso		Richiedenti ossigenoterapia ad alto flusso o ventilazione meccanica non invasiva	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
<b>Mortalità al giorno 29</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Hazard ratio<sup>b</sup> (IC al 95%)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Analisi non predefinita.

b Hazard ratio per i sottogruppi dei punteggi ordinali al basale derivanti dai modelli a rischi proporzionali di Cox non stratificati.

#### Studio GS-US-540-5773 in pazienti con COVID-19 severa

Uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio 5773), condotto su pazienti di almeno 12 anni di età con infezione da SARS-CoV-2 confermata, saturazione dell'ossigeno  $\leq 94\%$  in aria ambiente ed evidenza all'esame radiologico di polmonite, ha messo a confronto 200 pazienti trattati con remdesivir per 5 giorni con 197 pazienti che hanno ricevuto remdesivir per 10 giorni. Tutti i pazienti hanno ricevuto 200 mg di remdesivir il Giorno 1 e 100 mg una volta al giorno nei giorni seguenti, in aggiunta allo standard di cura. L'endpoint primario era lo stato clinico al Giorno 14 valutato su una scala ordinale a 7 punti che andava dalla dimissione dall'ospedale a livelli crescenti di ossigenoterapia e supporto ventilatorio fino alla morte.

L'*odds ratio* del miglioramento al Giorno 14 per i pazienti randomizzati a ricevere il ciclo di remdesivir di 10 giorni rispetto a quelli randomizzati al ciclo di 5 giorni è stato di 0,67 [IC al 95% da 0,46 a 0,98]. In questo studio sono stati osservati squilibri statisticamente significativi delle condizioni cliniche al basale. Dopo un aggiustamento delle differenze tra i gruppi al basale, l'*odds ratio* del

miglioramento al Giorno 14 era dello 0,75 [IC al 95% da 0,51 a 1,12]. Inoltre, non si sono verificate differenze statisticamente significative nei tassi di recupero o di mortalità nei gruppi trattati per 5 e 10 giorni, dopo l'aggiustamento delle differenze al basale. La mortalità per tutte le cause dopo 28 giorni è stata rispettivamente del 12% e 14% nei gruppi di trattamento di 5 e 10 giorni.

#### QT

Gli attuali dati pre-clinici e clinici non indicano un rischio di prolungamento dell'intervallo QT; tuttavia, il prolungamento dell'intervallo QT non è stato valutato appieno negli esseri umani.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con remdesivir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di remdesivir sono state studiate in volontari sani. Non sono disponibili dati farmacocinetici da pazienti con COVID-19.

#### Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di remdesivir e del principale metabolita circolante GS-441524 sono state valutate in soggetti adulti sani. A seguito della somministrazione endovenosa di remdesivir al regime posologico per gli adulti, un picco della concentrazione plasmatica è stato osservato al termine dell'infusione, indipendentemente dalla dose, ed è diminuito rapidamente in seguito con un'emivita di circa 1 ora. Le concentrazioni di picco plasmatiche di GS-441524 sono state osservate da 1,5 a 2,0 ore dopo l'inizio dell'infusione da 30 minuti.

#### Distribuzione

Remdesivir è legato per il 93% circa alle proteine plasmatiche umane (dati *ex-vivo*) con una frazione libera compresa tra 6,4% e 7,4%. Il legame è indipendente dalla concentrazione del farmaco a dosaggi da 1 a 10 µM, senza evidenza di saturazione del legame di remdesivir. Dopo una singola dose di 150 mg di [<sup>14</sup>C]-remdesivir in soggetti sani, il rapporto tra concentrazione plasmatica ed ematica della radioattività del [<sup>14</sup>C] è stato pari a circa 0,68 a 15 minuti dall'inizio dell'infusione ed è poi aumentato nel tempo arrivando a 1,0 dopo 5 ore, il che indica una distribuzione differenziata di remdesivir e dei suoi metaboliti al plasma e ai componenti cellulari del sangue.

#### Biotrasformazione

Remdesivir è ampiamente metabolizzato nell'analogo nucleosidico trifosfato farmacologicamente attivo GS-443902 (formato in sede intracellulare). La via di attivazione metabolica implica l'idrolisi operata dalle esterasi, che porta alla formazione di un metabolita intermedio GS-704277. Il clivaggio del fosforamidato seguito da fosforilazione forma il trifosfato attivo GS-443902. La defosforilazione di tutti i metaboliti fosforilati può causare la formazione del metabolita nucleosidico GS-441524, il quale non può essere riosforilato in modo efficace. Lo studio sull'equilibrio della massa umana indica anche la presenza nel plasma di un metabolita maggiore (M27) attualmente non identificato.

## Eliminazione

A seguito di una singola dose di 150 mg di [<sup>14</sup>C]-remdesivir per via endovenosa, il recupero totale medio della dose è stato del 92% (74% recuperato nelle urine più 18% nelle feci). La maggior parte della dose di remdesivir recuperata nelle urine era costituita da GS-441524 (49%), mentre il 10% è stato recuperato come remdesivir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-441524. Le emivite terminali mediane di remdesivir e GS-441524 erano, rispettivamente, di 1 e 27 ore circa.

## Altre popolazioni speciali

### *Sesso, razza ed età*

Le differenze farmacocinetiche per sesso, razza ed età non sono state valutate.

### *Pazienti pediatrici*

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici non è stata valutata.

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di remdesivir e GS-441524 nella compromissione renale non è stata valutata. Remdesivir non viene escreto inalterato nelle urine in forma rilevante, ma il suo principale metabolita GS-441524 viene escreto per via renale e i livelli di metabolita nel plasma possono teoricamente aumentare nei pazienti con funzionalità renale compromessa. L'eccezionale etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio viene escreto dai reni e tende ad accumularsi nei pazienti con ridotta attività renale. Veklury non deve essere usato nei pazienti con eGFR <30 mL/min.

### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di remdesivir e GS-441524 nella compromissione epatica non è stata valutata. Il ruolo del fegato nel metabolismo di remdesivir non è noto.

### *Interazioni*

Il potenziale d'interazione di remdesivir come substrato non è stato studiato in relazione all'inibizione del pathway idrolitico (esterasi). Il rischio di interazioni clinicamente rilevanti non è noto.

Remdesivir ha inibito il CYP3A4 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). A concentrazioni fisiologicamente rilevanti (stato stazionario) remdesivir o i suoi metaboliti GS-441524 e GS-704277 non hanno inibito CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 *in vitro*. Remdesivir potrebbe tuttavia temporaneamente inibire CYP2B6, 2C8, 2C9 e 2D6 il primo giorno di somministrazione. La rilevanza clinica di tale inibizione non è stata studiata. Il potenziale di inibizione tempo-dipendente degli enzimi del CYP450 da parte di remdesivir non è stato studiato.

Remdesivir ha indotto CYP1A2 e potenzialmente CYP3A4 ma non CYP2B6 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5).

I dati *in vitro* non indicano un'inibizione clinicamente rilevante di UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 da parte di remdesivir o dei suoi metaboliti GS-441524 e GS-704277.

Remdesivir ha inibito OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati disponibili per l'inibizione di OAT1, OAT3 o OCT2 da parte di remdesivir.

A concentrazioni fisiologicamente rilevanti, remdesivir e i suoi metaboliti non hanno inibito P-gp e BCRP *in vitro*.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicologia

In seguito a somministrazione endovenosa (bolo lento) di remdesivir in esemplari di macaco rhesus e ratti, si è verificata tossicità renale severa dopo brevi durate del trattamento. La somministrazione in

esemplari maschi di macaco rhesus di dosi di 5, 10 e 20 mg/kg/giorno per 7 giorni ha prodotto, con tutti i dosaggi, un aumento del valore medio di azoto ureico e della creatinina media, atrofia tubulare renale, basofilia e cilindri urinari e una morte non programmata di un animale al livello di dose di 20 mg/kg/die. La somministrazione nei ratti di dosi >3 mg/kg/giorno per un massimo di 4 settimane ha prodotto esiti indicativi di danno e/o disfunzione renale. Le esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) erano pari a 0,1 volte (nelle scimmie con 5 mg/kg/giorno) e 0,3 volte (nei ratti con 3 mg/kg/giorno) l'esposizione negli esseri umani dopo la somministrazione endovenosa alla dose umana raccomandata. È stato rilevato un metabolita maggiore (M27) non identificato nel plasma umano (vedere paragrafo 5.2). L'esposizione a M27 in esemplari di macaco rhesus e ratti è sconosciuta. Gli studi sugli animali potrebbero pertanto non essere indicativi di potenziali rischi associati a tale metabolita.

#### Carcinogenesi

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di remdesivir.

#### Mutagenesi

Remdesivir non è risultato genotossico in una serie di test, tra cui mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti del sangue periferico umano e test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

#### Tossicità della riproduzione

In esemplari ratti di sesso femminile sono state osservate riduzioni dei corpi lutei, del numero dei siti di impianto e degli embrioni vitali, quando remdesivir è stato somministrato giornalmente per via endovenosa a una dose tossica sistemica (10 mg/kg/giorno) 14 giorni prima dell'accoppiamento e durante il concepimento; le esposizioni al principale metabolita circolante (GS-441524) erano 1,3 volte l'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata. Non ci sono stati effetti sulla performance riproduttiva femminile (accoppiamento, fertilità e concepimento) con questa dose.

In ratti e conigli remdesivir non ha mostrato effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale quando somministrato in animali in gravidanza a esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) che era fino a 4 volte l'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata.

Nei ratti non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo pre- e post-natale a esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) che era simile all'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata.

Non è noto se l'analogo nucleosidico trifosfato farmacologicamente attivo GS-443902 e il metabolita umano maggiore non identificato M27 siano formati in ratti e conigli. Gli studi sulla tossicità della riproduzione potrebbero pertanto non essere indicativi dei potenziali rischi associati a tali metaboliti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio  
Acido cloridrico (E507) (per la regolazione del pH)  
Idrossido di sodio (E524) (per la regolazione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea dedicata ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

#### Flaconcini non aperti

3 anni

#### Soluzione per infusione ricostituita e diluita

Conservare remdesivir soluzione per infusione diluito per un massimo di 24 ore a temperatura inferiore a 25°C o 48 ore in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I con chiusura in elastomero e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo.

Confezione: 1 flaconcino

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparare la soluzione per infusione in condizioni asettiche lo stesso giorno della somministrazione. Remdesivir deve essere ispezionato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore prima della somministrazione, se la soluzione e il contenitore lo consentono. Se si osservano particelle e/o alterazioni del colore, gettare via la soluzione e preparare una soluzione nuova.

Remdesivir deve essere ricostituito con 19 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili e diluito in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima di essere somministrato mediante infusione endovenosa in un arco di tempo compreso tra 30 e 120 minuti.

#### Preparazione di remdesivir soluzione per infusione

##### *Ricostituzione*

Estrarre dalla confezione il numero di flaconcini monouso necessari. Per ciascun flaconcino:

- ricostituire remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione in condizioni asettiche aggiungendo 19 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate per il flaconcino;
  - gettare via il flaconcino se non è possibile spingere l'acqua sterile per preparazioni iniettabili all'interno del flaconcino;
- per ricostituire remdesivir polvere utilizzare solo **acqua sterile** per preparazioni iniettabili;
- agitare immediatamente il flaconcino per 30 secondi,
- attendere 2-3 minuti che il contenuto del flaconcino diventi stabile. Si deve ottenere una soluzione trasparente;
- se il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto, agitare nuovamente il flaconcino per 30 secondi e poi attendere 2-3 minuti affinché il contenuto diventi stabile. Se necessario, ripetere questa procedura fino a quando il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto;
- ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti e che la soluzione sia priva di particelle;
- diluire subito dopo la ricostituzione.

### Diluizione

Prestare particolare attenzione per evitare una contaminazione microbica accidentale. Poiché questo medicinale non contiene conservanti o agenti batteriostatici, la soluzione parenterale finale deve essere preparata utilizzando una tecnica asettica. Si raccomanda di somministrare immediatamente dopo la preparazione, quando possibile:

- facendo riferimento alla Tabella 4, determinare il volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione;

**Tabella 4. Istruzioni raccomandate per la diluizione di remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione ricostituito**

Dose di remdesivir	Volume della sacca per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da utilizzare	Volume da prelevare dalla sacca per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e gettare via	Volume richiesto di remdesivir ricostituito
200 mg (2 flaconcini)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 flaconcino)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

NOTA: La dose da 100 mL deve essere riservata ai pazienti con severa restrizione dei fluidi, ad es. con sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) o insufficienza renale.

- prelevare dalla sacca e gettare via il volume di cloruro di sodio 9 mg/mL necessario utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate in base alla Tabella 4;
- prelevare il volume necessario di remdesivir ricostituito utilizzando una siringa di dimensioni adeguate in base alla Tabella 4. Gettare via la soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino di remdesivir;
- trasferire il volume necessario di remdesivir ricostituito nella sacca per infusione prescelta;
- capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare;
- la soluzione preparata è stabile per 24 ore a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) o 48 ore in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Terminata l'infusione, irrigare con almeno 30 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1459/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 luglio 2020

Data del rinnovo più recente: 24 giugno 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di migliorare la strategia di controllo delle impurezze, abbassare il rischio di contaminazione e garantire un controllo completo lungo l'intero ciclo di vita del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve, come concordato, ridefinire le materie prime per la sintesi del principio attivo, aggiornare di conseguenza la documentazione del dossier e implementare le materie prime ridefinite. La relativa richiesta di variazione deve essere presentata entro novembre 2020.	giugno 2021
Al fine di comprendere l'attività antivirale di remdesivir sulle varianti attualmente circolanti (B.1.1.7; B.1.135; B.1.1.28, B1.617 e P.1) e future oggetto di studio e sugli isolati clinici con sostituzioni di P323L, A97V e A547V nella RNA-polimerasi RNA dipendente (RdRp), oltre al profilo di resistenza genotipico e fenotipico di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un rapporto di virologia completo.	Dicembre 2021 Rapporti intermedi: giugno 2021 Rapporti intermedi: luglio 2021 Rapporti intermedi: settembre 2021

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE DEL FLACONCINO (POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
remdesivir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di remdesivir (5 mg/mL dopo la ricostituzione).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per infusione endovenosa dopo la ricostituzione e la diluizione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1459/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

Codice QR da includere [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO (POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE  
PER INFUSIONE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Veklury 100 mg polvere per concentrato  
remdesivir  
Per infusione endovenosa dopo la ricostituzione e la diluizione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5 mg/mL dopo la ricostituzione

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione remdesivir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Veklury e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Veklury
3. Come le verrà somministrato Veklury
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Veklury
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Veklury e a cosa serve

Il principio attivo di Veklury è remdesivir. È un medicinale antivirale usato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).

La COVID-19 è causata da un tipo di virus denominato coronavirus. Veklury blocca la moltiplicazione del virus nelle cellule, impedendogli di moltiplicarsi nell'organismo. Ciò può aiutare l'organismo a superare l'infezione causata dal virus e a recuperare più rapidamente.

Veklury è somministrato alle persone affette da COVID-19. È adatto per il trattamento degli adulti e degli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg). Sarà somministrato solo a pazienti con polmonite e che necessitano di ossigenoterapia per respirare, ma che non sono sottoposti a ventilazione artificiale (mezzi "meccanici" utilizzati per assistere o sostituire la respirazione spontanea).

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Veklury

**Generalmente Veklury non le verrà somministrato:**

- **se è allergico** a remdesivir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **Si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile** se questa condizione la riguarda.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di iniziare la terapia con Veklury:

- **se ha problemi al fegato.** Alcune persone riportano un aumento degli enzimi del fegato dopo la somministrazione di Veklury. Il medico effettuerà esami del sangue prima dell'inizio del trattamento per verificare che questo medicinale le possa essere somministrato in sicurezza;

- **se ha problemi ai reni.** Questo medicinale non può essere somministrato ad alcune persone con gravi problemi ai reni. Il medico effettuerà esami del sangue per verificare che questo medicinale le possa essere somministrato in sicurezza.

### **Reazioni a seguito dell'infusione**

Veklury può causare reazioni allergiche dopo e durante l'infusione tra cui reazioni anafilattiche (reazioni allergiche improvvise rischiose per la vita). Raramente sono state osservate reazioni allergiche. La frequenza delle reazioni anafilattiche non può essere definita sulla base dei dati disponibili. I sintomi possono includere:

- alterazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca
- basso livello di ossigeno nel sangue
- febbre alta
- respiro corto, respiro sibilante
- gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
- eruzione cutanea
- nausea
- vomito
- sudorazione
- brividi.

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota uno di questi effetti.

### **Esami del sangue prima e durante il trattamento**

Se le è stato prescritto Veklury, sarà sottoposto a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento. I pazienti trattati con Veklury si sottoporranno a esami del sangue nel corso del trattamento, come determinato dall'operatore sanitario. Questi esami servono per controllare che non vi siano problemi ai reni o al fegato e la velocità di coagulazione del sangue. La somministrazione di Veklury sarà interrotta se si manifestano segni di danni ai reni o al fegato durante il trattamento. Vedere paragrafo 4 (*Possibili effetti indesiderati*).

### **Bambini e adolescenti**

Veklury non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni e ai bambini che pesano meno di 40 kg. Non sono disponibili informazioni sufficienti sulla somministrazione in questi bambini.

### **Altri medicinali e Veklury**

**Informi il medico o l'infermiere** se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Non assuma cloroquina o idrossicloroquina contemporaneamente a Veklury.

Alcuni medicinali, ad es. midazolam o pitavastatina, devono essere assunti almeno 2 ore dopo Veklury in quanto Veklury può alterare il loro meccanismo d'azione.

Veklury può alterare il meccanismo d'azione di alcuni farmaci (ad es. teofillina o midazolam).

Alcuni medicinali (ad es. rifampicina) possono alterare il meccanismo d'azione di Veklury.

→ **Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali.**

### **Gravidanza e allattamento**

**Informi il medico o l'infermiere se è in gravidanza** o se sospetta una gravidanza. Le informazioni disponibili non sono sufficienti per stabilire con certezza se l'uso di Veklury in gravidanza sia sicuro. Veklury sarà somministrato solo se i potenziali benefici del trattamento superano i potenziali rischi per la madre e per il feto. **È necessario usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Veklury.**

**Informi il medico o l'infermiere se sta allattando con latte materno.** Non è noto se Veklury o il virus che causa la COVID-19 passino nel latte materno umano o quali effetti possa avere sul bambino o sulla produzione del latte. Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento o iniziare la terapia con Veklury. Dovrà tenere in considerazione i possibili benefici della terapia per lei rispetto ai benefici e ai rischi dell'allattamento per il bambino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Si ritiene che Veklury non abbia effetti sulla capacità di guidare.

#### **Veklury contiene una ciclodestrina**

Questo medicinale contiene 3 g di etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio in ogni dose da 100 mg di Veklury (6 g nella dose iniziale). Questo componente è un *emulsionante ciclodestrinico* che facilita la dispersione del medicinale nell'organismo.

### **3. Come le verrà somministrato Veklury**

Veklury le sarà somministrato da un infermiere o da un medico, mediante flebo in una vena (cioè con un'*infusione endovenosa*) della durata compresa tra 30 e 120 minuti, una volta al giorno. Sarà monitorato attentamente nel corso del trattamento.

#### **La dose raccomandata è:**

- una singola dose iniziale di 200 mg il giorno 1;
- successivamente dosi giornaliere di 100 mg a partire dal giorno 2.

Riceverà Veklury ogni giorno **per almeno 5 giorni**. Il medico potrebbe aumentare la durata del trattamento fino a un massimo di 10 giorni in totale.

Per informazioni sulla somministrazione dell'infusione di Veklury, vedere le *Istruzioni per gli operatori sanitari*.

#### **Se le viene somministrato più o meno Veklury del necessario**

Dal momento che Veklury viene somministrato solo da un operatore sanitario, è improbabile che le venga somministrata una quantità di medicinale eccessiva o insufficiente. Se le è stata somministrata una dose eccessiva, o se è stata saltata una dose, **informi immediatamente il medico o l'infermiere**.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere o diventare gravi.

#### **Raro**

(possono interessare fino a 1 paziente su 1000)

- Reazioni allergiche dopo e durante l'infusione. I sintomi possono includere:
  - cambiamenti della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca
  - basso livello di ossigeno nel sangue
  - febbre alta
  - respiro affannoso, respiro sibilante
  - gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
  - eruzione cutanea
  - nausea

- vomito
- sudorazione
- brividi

### **Non nota**

(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni anafilattiche (reazioni allergiche improvvise rischiose per la vita)

I sintomi sono gli stessi delle reazioni allergiche, ma la reazione è più grave e richiede assistenza medica immediata.

- Bradicardia sinusale (battiti del cuore più lenti del normale).

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota uno di questi effetti.

Altri effetti indesiderati

### **Effetti indesiderati molto comuni**

(possono interessare più di 1 paziente su 10)

- Gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli degli enzimi epatici, denominati *transaminasi*
- Gli esami del sangue possono mostrare un tempo alla coagulazione più lungo

### **Effetti indesiderati comuni**

(possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- mal di testa (cefalea)
- nausea
- eruzione cutanea

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Veklury**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- **Prima dell'uso**, questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.
- **Una volta ricostituito**, Veklury deve essere diluito immediatamente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere usato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 24 ore a temperatura inferiore a 25°C o per un massimo di 48 ore in frigorifero. Non devono trascorrere più di 48 ore tra la diluizione e la somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Veklury**

- **Il principio attivo** è remdesivir. Ogni flaconcino contiene 100 mg.

- **Gli altri componenti** sono: etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio.

### **Descrizione dell'aspetto di Veklury e contenuto della confezione**

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere da bianca a biancastra a gialla che deve essere ricostituita e poi diluita in soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione mediante infusione endovenosa. Il prodotto è fornito in un flaconcino in vetro trasparente monouso.

Veklury è disponibile in scatole contenenti 1 flaconcino.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22262 8702

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22262 8702

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

**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 22262 8702

**România**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

Leggere il codice fornito di seguito con un dispositivo mobile per ottenere **queste informazioni in altre lingue**.

Codice QR da includere [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.  
Leggere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per ulteriori informazioni.

**Istruzioni per gli operatori sanitari****Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
remdesivir**

Ogni flaconcino monouso contiene 100 mg di remdesivir come polvere di colore da bianco a biancastro a giallo da ricostituire e diluire.

## **Riassunto del trattamento**

Veklury è utilizzato per trattare COVID-19 in adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg). È somministrato solo ai pazienti con polmonite che richiedono ossigenoterapia (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento).

Veklury deve essere somministrato in un volume totale di 100 mL o 250 mL di soluzione salina 0,9% mediante infusione endovenosa della durata da 30 a 120 minuti.

### **Il dosaggio raccomandato è:**

- una singola dose di carico di 200 mg il giorno 1;
- dosi di mantenimento di 100 mg una volta al giorno a partire dal giorno 2.

### **Il ciclo di trattamento raccomandato è:**

- un'infusione **ogni giorno per almeno 5 giorni**. Il trattamento può essere esteso fino a un totale di 10 giorni.

La polvere deve essere ricostituita con acqua sterile per preparazioni iniettabili e poi diluita con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in condizioni asettiche. Somministrare la soluzione diluita immediatamente.

È necessario controllare la funzionalità epatica, la funzionalità renale e il tempo di protrombina (PT) di tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento e poi in modo clinicamente appropriato durante il trattamento.

Monitorare il paziente durante e dopo l'infusione per individuare eventuali effetti indesiderati. Vedere di seguito i dettagli per la segnalazione degli effetti indesiderati.

## **Ricostituzione della polvere**

Per ogni flaconcino monouso, la polvere deve essere ricostituita e poi diluita in condizioni asettiche.

- Aggiungere nel flaconcino 19 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile, utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate per ciascun flaconcino. In questo modo si otterrà una soluzione contenente 5 mg/mL di remdesivir.
  - Gettare il flaconcino se il vuoto al suo interno non aspira l'acqua sterile.

Per ricostituire remdesivir polvere utilizzare solo **acqua sterile** per preparazioni iniettabili.

- Agitare immediatamente il flaconcino per 30 secondi.
- Attendere 2-3 minuti che il contenuto del flaconcino diventi stabile. Si deve ottenere una soluzione trasparente.
- Se il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto, agitare nuovamente il flaconcino per 30 secondi e poi attendere 2-3 minuti affinché il contenuto diventi stabile. Se necessario, ripetere questa procedura fino a quando il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto.
- Ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti.
- La soluzione deve essere utilizzata solo se trasparente e priva di particelle.
- Diluire subito dopo la ricostituzione.

## **Diluizione del concentrato con soluzione di cloruro di sodio**

Veklury ricostituito deve essere diluito con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in condizioni asettiche.

Facendo riferimento alla Tabella 1, determinare il volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione.

**Tabella 1. Istruzioni per la diluizione**

Dose	Volume della sacca per infusione da utilizzare	Quantità di soluzione di cloruro di sodio da prelevare dalla sacca per infusione e gettare via	Volume di Veklury ricostituito
200 mg (2 flaconcini)	250 mL	<b>40 mL</b>	2 × 20 mL
	100 mL	<b>40 mL</b>	2 × 20 mL
100 mg (1 flaconcino)	250 mL	<b>20 mL</b>	20 mL
	100 mL	<b>20 mL</b>	20 mL

Nota: l'infusione da 100 mL deve essere usata esclusivamente per i pazienti con severe restrizioni dei fluidi.

- Prelevare dalla sacca per infusione e gettare via il volume di soluzione di cloruro di sodio necessario utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1.
- Prelevare dal flaconcino il volume necessario di Veklury ricostituito utilizzando una siringa di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1.
- Trasferire Veklury ricostituito nella sacca per infusione.
- Capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare.
- Somministrare la soluzione diluita immediatamente o appena possibile dopo la preparazione. La soluzione diluita è stabile per 24 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o 48 ore in frigorifero (2°C-8°C).

### Somministrazione dell'infusione

- Somministrare la soluzione diluita in un arco di tempo compreso tra 30 e 120 minuti alla velocità indicata nella Tabella 2.
- Terminata l'infusione, irrigare con almeno 30 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).
- La soluzione diluita non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea di infusione endovenosa. Non è nota la compatibilità di Veklury con farmaci e soluzioni per via endovenosa diversi dalla soluzione di cloruro di sodio.

**Tabella 2. Velocità d'infusione**

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
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

### Monitoraggio e segnalazione degli effetti indesiderati

- Monitorare il paziente durante e dopo l'infusione per individuare eventuali effetti indesiderati.
- Segnalare qualsiasi effetto indesiderato tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

### Conservare Veklury in modo sicuro

- **Prima dell'uso**, questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini/sulle scatole dopo "Scad."

- Veklury polvere è di colore da bianco a biancastro o giallo. Il colore non influisce sulla stabilità del prodotto.
- **Una volta ricostituito**, Veklury deve essere diluito immediatamente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere somministrato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 24 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o per un massimo di 48 ore in frigorifero (2°C-8°C). Non far trascorrere più di 48 ore tra la diluizione e la somministrazione.

Non riutilizzare né conservare la polvere, la soluzione ricostituita o la soluzione diluita di Veklury non utilizzate.

### **Informazioni in altre lingue**

- Scansionare con un dispositivo mobile il codice fornito di seguito per le informazioni in altre lingue.

Codice QR da includere [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per remdesivir, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla bradicardia sinusale derivati da segnalazioni spontanee, inclusi alcuni casi con una correlazione temporale e che sono migliorati dopo la sospensione del medicinale, il PRAC Rapp ritiene che vi sia una ragionevole possibilità che sussista un nesso causale tra remdesivir e la bradicardia sinusale. Inoltre, poiché l'età media dei pazienti ricoverati in ospedale affetti da COVID-19 è circa 70 anni e che molti di loro soffrono di malattia cardiovascolare o ipertensione e spesso assumono beta-bloccanti, i quali anch'essi possono causare bradicardia, è importante che il medico curante sia informato di tutte le nuove conseguenze. Pertanto, il paragrafo 4.8 delle informazioni sul prodotto deve essere modificato di conseguenza.

Il paragrafo 4.8 dell'RCP deve essere aggiornato con l'aggiunta della reazione avversa di bradicardia sinusale con una frequenza non nota. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su remdesivir il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente remdesivir sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.