

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

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 g νατριούχου σουλφοβουτυλαιθερικού betadex.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

(βλ. παράγραφο 5.1)

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

## Δοσολογία

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

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

**Πίνακας 2: Διάρκεια θεραπείας**

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

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

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

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό αιμοκάθαρση. Ωστόσο, τα δεδομένα ασφάλειας για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4) και βασίζονται σε διάρκεια θεραπείας 5 ημερών. Ο χρόνος χορήγησης του remdesivir δεν επηρεάζεται από την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A, B, C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, τα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και βασίζονται μόνο στη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

### Ανοσοκατεσταλμένος πληθυσμός

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

### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

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

Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδομυϊκή (EM) ένεση.

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

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

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

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

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

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

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Κατά τη διάρκεια και μετά από τη χορήγηση του remdesivir έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων με την έγχυση και των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, υπέρταση, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υποξία, πυρετό, δύσπνοια, συριγμό, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, ναυτία,

έμετο, διαφόρηση και ρίγη. Οι βραδύτεροι ρυθμοί έγχυσης, με μέγιστο χρόνο έγχυσης έως και 120 λεπτά, μπορεί να θεωρηθούν ως δυνητικά ικανοί να αποτρέψουν αυτά τα σημεία και συμπτώματα. Παρακολουθείτε τους ασθενείς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση του remdesivir, εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν remdesivir σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, διακόψτε αμέσως τη χορήγηση του remdesivir και αρχίστε κατάλληλη θεραπεία.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο, θα πρέπει να προσδιορίζεται ο eGFR για τους ασθενείς πριν από την έναρξη του remdesivir και κατά τη διάρκεια της λήψης του. Τα δεδομένα ασφάλειας που αναφέρθηκαν από ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία και ESRD κατά τη διάρκεια της Μελέτης GS-US-540-5912 ήταν συγκρίσιμα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του remdesivir. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Επομένως, λαμβανομένης υπόψη της σημαντικά υψηλότερης έκθεσης στον μεταβολίτη GS-441524, οι ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία και ESRD θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με remdesivir (βλ. παράγραφο 5.2).

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

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

#### Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς:

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

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 212 mg νατρίου ανά δόση 100 mg, που ισοδυναμεί με 10,6% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

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

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

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

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

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

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

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η μελέτη αλληλεπίδρασης διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές.

*Επιδράσεις του remdesivir σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Το remdesivir δεν είναι κλινικά σχετικός αναστολέας των CYP3A4, OATP1B1 και OATP1B3. *In vitro*, το remdesivir είναι αναστολέας των UGT1A1, MATE1, OAT3 και OCT1, ωστόσο δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το remdesivir και τα υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων.

Το remdesivir δεν είναι κλινικά σχετικός επαγωγέας του CYP3A4. Το remdesivir επήγαγε το CYP1A2 *in vitro*. Ωστόσο, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση με το remdesivir και τα υποστρώματα του CYP1A2.

Διενεργήθηκαν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με το remdesivir. Ο Πίνακας 6 συνοψίζει την επίδραση του remdesivir στη φαρμακοκινητική των φαρμάκων που μελετήθηκαν.

**Πίνακας 6: Επίδραση του remdesivir σε άλλα φάρμακα**

Συγχορηγούμενο φάρμακο Δόση (mg)	Δόση Remdesivir (mg)	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Μιδαζολάμη 2,5 εφάπαξ δόση	200 εφάπαξ δόση	$C_{max}$ ↑29% <sup>α</sup> $AUC_{inf}$ ↑20% <sup>α</sup> Δεν αναμένεται αναστολή κατά τη συγχορήγηση του remdesivir με υπόστρωμα του CYP3A	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir κατά τη συγχορήγηση του με υπόστρωμα του CYP3A
Μιδαζολάμη 2,5 εφάπαξ δόση	200 εφάπαξ δόση ακολουθούμενη από 100 μία φορά ημερησίως (10 δόσεις) <sup>β</sup>	$C_{max}$ ↑45% <sup>γ</sup> $AUC_{inf}$ ↑30% <sup>γ</sup> Δεν αναμένεται επαγωγή κατά τη συγχορήγηση του remdesivir με υπόστρωμα του CYP3A	
Πιταβαστατίνη 2 εφάπαξ δόση	200 εφάπαξ δόση	$C_{max}$ ↑5% <sup>α</sup> $AUC_{inf}$ ↑17% <sup>α</sup> Δεν αναμένεται αναστολή κατά τη συγχορήγηση του remdesivir με υπόστρωμα των OATP1B1/OATP1B3	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir κατά τη συγχορήγηση του με υπόστρωμα των OATP1B1/OATP1B3

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η μελέτη αλληλεπίδρασης διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές.

α. Καμία επίδραση = 1,00 (0,80-1,25).

β. Η μιδαζολάμη χορηγήθηκε με την τελευταία δόση του remdesivir.

γ. Καμία επίδραση = 1,00 (0,70-1,43).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Υπάρχει περιορισμένη ποσότητα δεδομένων από τη χρήση του remdesivir σε εγκύους γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300). Οι περισσότερες από τις εκθέσεις σημειώθηκαν κατά το δεύτερο, το τρίτο ή σε άγνωστο τρίμηνο και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κανένα κίνδυνο.

Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα σε εκθέσεις του μείζονος μεταβολίτη του remdesivir, οι οποίες ήταν περίπου ίσες με τις θεραπευτικές εκθέσεις στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω της πολύ περιορισμένης εμπειρίας, το remdesivir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το πρώτο τρίμηνο στην κύηση, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αυτό. Η χρήση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να εξεταστεί.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

##### Θηλασμός

Το remdesivir και ο κύριος μεταβολίτης του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν αναμένεται κλινική επίδραση στο βρέφος λόγω της μικρής μεταφοράς μέσω του ανθρώπινου γάλακτος και της πτωχής από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας.

Καθώς η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας μετά από προσεκτική ατομική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

## Γονιμότητα

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

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

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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

### Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 7 παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Πίνακας 7: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

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

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αυξημένες τρανσαμινάσες*

Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές, οι αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμφότερα σε άτομα που έλαβαν remdesivir ήταν 1,25 έως 2,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (10%) ή 2,5 έως 5 φορές το ULN (4%). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με COVID-19, η επίπτωση των αυξημένων τρανσαμινάσων ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο ή την καθιερωμένη θεραπεία.



#### *Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος*

Σε μια κλινική μελέτη (NIAID ACTT-1) σε ασθενείς με COVID-19, η επίπτωση του παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης ή του INR (κυρίως λιγότερο από 2 φορές το ULN) ήταν υψηλότερη στα άτομα που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση των αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη Μελέτη GS-US-540-9012, η επίπτωση του αυξημένου χρόνου προθρομβίνης ή του INR ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Στη Μελέτη GS-US-540-5912, 163 νοσηλεύομενοι ασθενείς με επιβεβαιωμένη COVID-19 και οξεία νεφρική βλάβη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή ESRD υπό αιμοκάθαρση έλαβαν remdesivir για έως και 5 ημέρες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Τα δεδομένα ασφάλειας από αυτούς τους ασθενείς ήταν συγκρίσιμα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του remdesivir. Σε αυτή την ίδια μελέτη, η επίπτωση του αυξημένου χρόνου προθρομβίνης ή INR ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση των αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

#### **Ελλάδα**

*Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων*

*Μεσογείων 284*

*GR-15562 Χολαργός, Αθήνα*

*Τηλ: + 30 21 32040337*

*Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>*

*<http://www.kitrinikarta.gr>*

#### **Κύπρος**

*Φαρμακευτικές Υπηρεσίες*

*Υπουργείο Υγείας*

*CY-1475 Λευκωσία*

*Τηλ: +357 22608607*

*Φαξ: + 357 22608669*

*Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)*

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το remdesivir θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με το remdesivir. Σε μία κλινική φαρμακολογική δοκιμή, χορηγήθηκε remdesivir 600 mg σε 60 υγιή άτομα ως εφάπαξ δόση σε διάστημα 30 λεπτών, που ισοδυναμεί με 3 φορές τη θεραπευτική δόση εφόδου των 200 mg. Αναφέρθηκε ναυτία ή/και έμετος (Βαθμοί 1-2) για 33 (55%)

άτομα. Σε ένα άτομο (2%) παρατηρήθηκε αύξηση της AST και της ALT (Βαθμός 4) χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊικά για συστηματική χρήση, άμεσης δράσης αντιϊικά, κωδικός ATC: J05AB16

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Αντιϊκή δραστηριότητα

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

Η αντιϊκή δραστηριότητα του remdesivir δέχθηκε ανταγωνισμό από τη φωσφορική χλωροκίνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο όταν τα δύο φάρμακα συνεπώαστηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις σε HEP-2 κύτταρα επιμολυσμένα με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Οι υψηλότερες τιμές  $EC_{50}$  του remdesivir παρατηρήθηκαν με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις της φωσφορικής χλωροκίνης. Οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις της φωσφορικής χλωροκίνης μείωσαν τον σχηματισμό του τριφωσφορικού remdesivir σε κύτταρα A549-hACE2, HEP-2 και σε φυσιολογικά ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα.

Βάσει *in vitro* εξέτασης, το remdesivir διατήρησε παρόμοια αντιϊκή δραστηριότητα (τιμές πολλαπλάσιας μεταβολής  $EC_{50}$  κάτω από την τιμή αποκοπής μεταβολής της ευπάθειας *in vitro*, 2,8 φορές) έναντι κλινικά απομονωμένων στελεχών παραλλαγών του SARS-CoV-2 σε σύγκριση με προηγούμενο απομονωμένο στέλεχος του SARS-CoV-2 (στέλεχος A), συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών Άλφα (B.1.1.7), Βήτα (B.1.351), Γάμμα (P.1), Δέλτα (B.1.617.2), Έψιλον (B.1.429), Ζήτα (P.2), Γιώτα (B.1.526), Κάπα (B.1.617.1), Λάμδα (C.37) και Όμικρον (συμπεριλαμβανομένων των B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 και XBF). Γι' αυτές τις παραλλαγές, οι τιμές πολλαπλάσιας μεταβολής  $EC_{50}$  κυμάνθηκαν μεταξύ 0,2 και 2,3 σε σύγκριση με ένα προηγούμενο απομονωμένο στέλεχος του SARS-CoV-2 (στέλεχος A). Χρησιμοποιώντας το σύστημα ρεπλικονίων του SARS-CoV-2, το remdesivir διατήρησε παρόμοια αντιϊκή δραστηριότητα (τιμές πολλαπλάσιας μεταβολής  $EC_{50}$  κάτω από την τιμή αποκοπής μεταβολής της ευπάθειας *in vitro*, 2,5 φορές) έναντι των υποπαραλλαγών Όμικρον BA.2.86 και XBB.1.9.2 σε σύγκριση με το ρεπλικόνιο αναφοράς άγριου τύπου (στέλεχος B).

## Αντοχή

### *Σε Κυτταρική Καλλιέργεια*

Κλινικά απομονωμένα στελέχη SARS-CoV-2 με μειωμένη ευπάθεια στο remdesivir επιλέχθηκαν σε κυτταρική καλλιέργεια. Σε μία επιλογή με GS-441524, το γονικό νουκλεοσίδιο του remdesivir, προέκυψαν ικά αποθέματα που εξέφραζαν συνδυασμούς υποκαταστάσεων αμινοξέων στα V166A, N198S, S759A, V792I, C799F και C799R στην RNA πολυμεράση που εξαρτάται από το ιικό RNA, οδηγώντας σε μεταβολές της  $EC_{50}$  πολλαπλάσιες κατά 2,7 έως και 10,4 φορές. Κατά τη μεμονωμένη εισαγωγή σε έναν ανασυνδυασμένο ιό άγριου τύπου μέσω κατευθυνόμενης ως προς τη θέση μεταλλαξιγένεσης, παρατηρήθηκε ευπάθεια μειωμένη κατά 1,7 έως 3,5 φορές. Σε μια δεύτερη επιλογή με το remdesivir και χρήση ενός απομονωμένου στελέχους SARS-CoV-2 που περιείχε την υποκατάσταση P323L στην ική πολυμεράση, προέκυψε μία υποκατάσταση αμινοξέος στο V166L. Ανασυνδυασμένοι ιοί με υποκαταστάσεις μόνο στο P323L ή στον συνδυασμό P323L+V166L επέδειξαν μεταβολές επί 1,3 και 1,5 φορές στην ευπάθεια στο remdesivir, αντίστοιχα.

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

### *Σε Κλινικές Δοκιμές*

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

Στη μελέτη GS-US-540-5773, από τους 19 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με remdesivir και είχαν διαθέσιμα δεδομένα αλληλούχισης κατά την έναρξη και μετά την έναρξη, παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις στην εξαρτώμενη από ιογενές RNA πολυμεράση RNA (nsp12) σε 4 ασθενείς. Οι υποκαταστάσεις T76I, A526V, A554V και C697F δε συνδέθηκαν με αντοχή στο remdesivir ( $\leq 1,45$  φορές μεταβολή στην ευπάθεια). Ο προσδιορισμός της επίδρασης της υποκατάστασης E665K στην ευπάθεια στο remdesivir δεν ήταν δυνατός λόγω έλλειψης αντιγραφής.

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

Στη μελέτη GS-US-540-5912, μεταξύ των 60 ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα αλληλούχισης κατά την έναρξη και μετά την έναρξη, προέκυψαν υποκαταστάσεις στην εξαρτώμενη από το RNA του ιού RNA-πολυμεράση σε 8 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με remdesivir. Σε 4 ασθενείς που έλαβαν remdesivir, προέκυψαν υποκαταστάσεις στην RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (M794I, C799F ή E136V) και συνδέθηκαν με μειωμένη ευπάθεια στο remdesivir *in vitro* (κατά  $\leq 3,5$  φορές). Καμία άλλη από τις υποκαταστάσεις στην RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση που ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με remdesivir δεν συνδέθηκε με αντοχή στο remdesivir.

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

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

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

Το κύριο κλινικό καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την ανάρρωση σε διάστημα 29 ημερών μετά την τυχαιοποίηση, το οποίο ορίζεται είτε ως εξιτήριο από το νοσοκομείο (με ή χωρίς περιορισμούς της δραστηριότητας και με ή χωρίς απαιτήσεις κατ' οίκον χορήγησης οξυγόνου) είτε ως νοσηλεία, αλλά χωρίς την ανάγκη για συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου και συνεχιζόμενη ιατρική περίθαλψη. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάρρωση ήταν 10 ημέρες στην ομάδα του remdesivir συγκριτικά με τις

15 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος ποσοστιαίας ανάρρωσης 1,29, [95% ΔΕ 1,12 έως 1,49],  $p < 0,001$ ).

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

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

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

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

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

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

α Όχι προκαθορισμένη ανάλυση.

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

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

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

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

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

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

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

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με νοσηλεία σχετιζόμενη με τη νόσο COVID-19 (οριζόμενη ως τουλάχιστον 24 ώρες εντατικής φροντίδας) ή θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας. Συμβάντα (νοσηλεία σχετιζόμενη με τη νόσο COVID-19 ή θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας) εμφανίστηκαν σε 2 (0,7%) ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με 15 (5,3%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο εικονικό φάρμακο, το οποίο καταδεικνύει μια μείωση 87% στη σχετιζόμενη με τη νόσο COVID-19 νοσηλεία ή τη θνητότητα 28 ημερών κάθε αιτιολογίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου, 0,134 [95% CI, 0,031 έως 0,586], p=0,0076). Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,6% (95% CI, 1,8% έως 7,5%). Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι την Ημέρα 28. Έξι από τα 17 συμβάντα νοσηλείας σημειώθηκαν σε συμμετέχοντες με γνωστή ορολογική κατάσταση κατά την έναρξη (ορολογικά θετικοί: n=0 στην ομάδα του remdesivir και n=2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ορολογικά αρνητικοί: n=2 στην ομάδα του remdesivir και n=2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Έντεκα από τα 17 συμβάντα νοσηλείας σημειώθηκαν σε συμμετέχοντες με άγνωστη ορολογική κατάσταση κατά την έναρξη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και κανένα συμβάν δεν σημειώθηκε στην ομάδα του remdesivir. Δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την αποτελεσματικότητα στις υποομάδες που διαστρωματώθηκαν κατά ορολογική κατάσταση λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με γνωστή ορολογική κατάσταση και των συνολικά χαμηλών ποσοστών συμβάντων.

### Μελέτη GS-US-540-5912 σε ασθενείς με COVID-19 και νεφρική δυσλειτουργία

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (Μελέτη GS-US-540-5912) αξιολόγησε το remdesivir 200 mg μία φορά την ημέρα για 1 ημέρα, ακολουθούμενο από remdesivir 100 mg μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες (για συνολικά έως και 5 ημέρες ενδοφλεβίως χορηγούμενης θεραπείας) σε 243 νοσηλεύομενους ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη COVID-19 και νεφρική δυσλειτουργία. Η δοκιμή περιλάμβανε 90 ασθενείς (37%) με ΑΚΙ (οριζόμενη ως αύξηση 50% στην κρεατινίνη ορού εντός περιόδου 48 ωρών, η οποία επέμεινε για  $\geq 6$  ώρες παρά την υποστηρικτική φροντίδα), 64 ασθενείς (26%) με CKD (eGFR < 30 mL/λεπτό) και 89 ασθενείς (37%) με ESRD (eGFR < 15 mL/λεπτό) χρήζοντες αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1, με διαστρωμάτωση κατά ESRD, ανάγκη για οξυγόνο υψηλής ροής και περιοχή (ΗΠΑ έναντι εκτός ΗΠΑ), στη λήψη remdesivir (n=163) ή εικονικού φαρμάκου (n=80), σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία.

Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν τα 69 έτη (με 62% των ασθενών να είναι ηλικίας 65 και άνω), 57% των ασθενών ήταν άνδρες, 67% ήταν Λευκοί, 26% ήταν Μαύροι και 3% ήταν Ασιάτες. Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη ήταν η υπέρταση (89%), ο σακχαρώδης διαβήτης (79%) και η καρδιαγγειακή ή εγκεφαλοαγγειακή νόσος (51%). Η κατανομή των παραγόντων κινδύνου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Συνολικά 45 ασθενείς (19%) ήταν υπό οξυγόνο υψηλής ροής, 144 (59%) ήταν υπό οξυγόνο χαμηλής ροής και 54 (22%) ήταν υπό αέρα δωματίου κατά την έναρξη. Κανένας ασθενής δεν ήταν υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό (IMV). Συνολικά 182 ασθενείς (75%) δεν ήταν υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και 31 ασθενείς (13%) είχαν λάβει εμβόλιο έναντι της COVID-19. Η μελέτη έκλεισε πρόωρα λόγω ζητημάτων εφικτότητας και δεν είχε επαρκή ισχύ για την αξιολόγηση του κύριου (θάνατος κάθε αιτιολογίας ή IMV έως την Ημέρα 29) και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας λόγω της χαμηλότερης ένταξης συμμετεχόντων από το αναμενόμενο.

### QT

Σε μια ενδεδειγμένη δοκιμή QT/QTc στην οποία χορηγήθηκε δόση remdesivir 600 mg ως εφάπαξ θεραπεία σε 60 υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο διάστημα QTc.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή από την έναρξη στην κλινική κατάσταση [αξιολογούμενη σε μια τακτική κλίμακα 7 βαθμών που κυμαινόταν από τον θάνατο (βαθ-

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

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ Ε.Φ. δόση 150 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-remdesivir, η μέση συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν 92%, η οποία αποτελούνταν από περίπου 74% και 18% ανάκτηση στα ούρα και τα κόπρανα,



αντίστοιχα. Η πλειονότητα της ανακτηθείσας δόσης του remdesivir στα ούρα ήταν GS-441524 (49%), ενώ το 10% ανακτήθηκε ως remdesivir. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι το κύριο μονοπάτι αποβολής για το GS-441524. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του remdesivir και του GS-441524 ήταν περίπου 1 και 27 ώρες, αντίστοιχα.

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

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

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

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

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

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

β. Γεωμετρικές μέσες εκτιμήσεις

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### *Φύλο, φυλή και ηλικία*

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

##### *Κύηση*

Στη μελέτη CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), οι μέσες εκθέσεις (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub>, and C<sub>tau</sub>) του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-441524 και GS-704277) ήταν συγκρίσιμες μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία.

##### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

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

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

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

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

β Γεωμετρικές μέσες εκτιμήσεις.

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

Οι ενήλικες νοσηλευόμενοι ασθενείς προέρχονται από τη μελέτη CO US 540 5844 (μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αντιϊκής δραστηριότητας του remdesivir σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19). Οι ασθενείς έλαβαν 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενο από remdesivir 100 mg μία φορά την ημέρα για τις επόμενες ημέρες (συνολική διάρκεια θεραπείας 10 ημέρες).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-441524 και GS-704277), καθώς και του εκδόχου SBECD αξιολογήθηκαν σε υγιή άτομα, άτομα με ήπια (eGFR 60-89 mL/λεπτό), μέτρια (eGFR 30-59 mL/λεπτό), βαριά (eGFR 15-29 mL/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD (eGFR < 15 mL/λεπτό), υπό αιμοκάθαρση ή μη, μετά από εφάπαξ δόση έως 100 mg remdesivir (Πίνακας 11) και σε μια μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με COVID-19 με βαριά έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR < 30 mL/λεπτό) που έλαβαν remdesivir 200 mg την Ημέρα 1 και στη συνέχεια 100 mg από την Ημέρα 2 έως την Ημέρα 5 (Πίνακας 12).

Σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα επίπεδα έκθεσης του remdesivir δεν επηρεάστηκαν από τη νεφρική λειτουργία ή τον χρόνο χορήγησης του remdesivir σε σχέση με την αιμοκάθαρση. Τα επίπεδα έκθεσης του GS-704277, του GS-441524 και του SBECD ήταν έως 2,8, 7,9 και 20 φορές πολλαπλάσια, αντίστοιχα, στα άτομα με νεφρική δυσλειτουργία έναντι όσων είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το οποίο δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του remdesivir για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό αιμοκάθαρση.

**Πίνακας 11: Στατιστική σύγκριση παραμέτρων<sup>α</sup> φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-441524 και GS-704277) μεταξύ ενήλικων ατόμων με μειωμένη νεφρική λειτουργία<sup>β</sup> (ήπια, μέτρια, βαριά νεφρική δυσλειτουργία και ESRD) και ενήλικων ατόμων<sup>α</sup> με φυσιολογική νεφρική λειτουργία**

Λόγος GLSM <sup>γ</sup> (90%CI)	60-89 mL ανά λεπτό N=10	30-59 mL ανά λεπτό N=10	15-29 mL ανά λεπτό N=10	<15 mL ανά λεπτό		
				Πριν την αιμοκάθαρση N=6	Μετά την αιμοκάθαρση N=6	Χωρίς αιμοκάθαρση N=3
<b>Remdesivir</b>						
C <sub>max</sub> (ng/mL)	96,0 (70,5, 131)	120 (101, 142)	97,1 (83,3, 113)	89,1 (67,1, 118)	113 (79,4, 160)	93,9 (65,4, 135)
AUC <sub>inf</sub> (h•ng/mL)	99,5 (75,3, 132)	122 (97,5, 152)	94 (83,0, 107)	79,6 (59,0, 108)	108 (71,5, 163)	88,9 (55,2, 143)
<b>GS-441524</b>						
C <sub>max</sub> (ng/mL)	107 (90, 126)	144 (113, 185)	168 (128, 220)	227 (172, 299)	307 (221, 426)	300 (263, 342)
AUC <sub>inf</sub> <sup>δ</sup> (h•ng/mL)	119 (97, 147)	202 (157, 262)	326 (239, 446)	497 (365, 677)	622 (444, 871)	787 (649, 953)
<b>GS-704277</b>						
C <sub>max</sub> (ng/mL)	225 (120, 420)	183 (134, 249)	127 (96,1, 168)	143 (100, 205)	123 (83,6, 180)	176 (119, 261)
AUC <sub>inf</sub> (h•ng/mL)	139 (113, 171)	201 (148, 273)	178 (127, 249)	218 (161, 295)	206 (142, 297)	281 (179, 443)

CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, GLSM=γεωμετρικός μέσος ελαχίστων τετραγώνων

- α. Οι εκθέσεις εκτιμήθηκαν με τη χρήση μη διαμερισματικής ανάλυσης από την ειδική μελέτη Φάσης 1 GS-US-540-9015 για τη νεφρική δυσλειτουργία. Χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις έως και 100 mg. Για κάθε άτομο με νεφρική δυσλειτουργία εντασσόταν αντίστοιχο ενήλικο άτομο με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥90 mL/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>) του ίδιου φύλου και με παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος [(ΔΜΣ (±20%)] και ηλικία (± 10 έτη)  
Τα άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία και τα αντίστοιχα ενήλικα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έλαβαν την ίδια δόση remdesivir
- β. Ο eGFR υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο και αναφέρθηκε σε mL/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>
- γ. Ο λόγος υπολογίστηκε για τη σύγκριση των παραμέτρων ΦΚ της εξέτασης (άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία) με την αναφορά (άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία)
- δ. AUC<sub>0-72h</sub> για άτομα υπό αιμοκάθαρση

**Πίνακας 12: Παράμετροι<sup>α</sup> φαρμακοκινητικής του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-441524 και GS-704277) μετά από ΕΦ χορήγηση remdesivir (200 mg την ημέρα 1 και στη συνέχεια 100 mg ημερησίως τις ημέρες 2-5) σε ενήλικες με COVID-19 και βαριά έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (eGFR < 30 mL/λεπτό/1,73 m<sup>2</sup>)**

Παράμετρος Μέση Τιμή <sup>β</sup> (εκατοστημόριο, 5 <sup>ο</sup> , 95 <sup>ο</sup> )	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2090 (953, 4120)	349 (80,2, 811)	232 (61,9, 594)
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/mL)	1700 (1040, 2970)	7580 (1790, 18600)	919 (519, 1600)

- α. Εκτιμήσεις πληθυσμιακής ΦΚ για ΕΦ έγχυση remdesivir διάρκειας 30 λεπτών για 5 ημέρες (Μελέτη GS-US-540-5912, n=90).
- β. Γεωμετρικές μέσες εκτιμήσεις.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του remdesivir και των μεταβολιτών του (GS-441524 και GS-704277) αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε άτομα με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Β ή C κατά Child-Pugh) μετά από εφάπαξ δόση 100 mg remdesivir. Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι μέσες εκθέσεις ( $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ ) του remdesivir και του GS-704277 ήταν συγκρίσιμες στη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και έως 2,4 φορές υψηλότερες στη βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η αύξηση δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

### *Νοσηλεία*

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

### *Αλληλεπιδράσεις*

#### *In vitro:*

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

Το remdesivir επήγε το CYP1A2 και δυνητικά το CYP3A4, αλλά όχι το CYP2B6.

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

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

Το remdesivir ανέστειλε το OAT3, το MATE1, το OCT1, το OATP1B1 και το OATP1B3. Σε φυσιολογικά σχετικές συγκεντρώσεις, το remdesivir και οι μεταβολίτες του δεν ανέστειλαν τα P-gp και BCRP (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *In vivo:*

Βάσει κλινικών μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με το remdesivir, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα των CYP1A2, CYP3A4 (συμπεριλαμβανομένης της δεξαμεθαζόνης), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 και OATP1B3.

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

### Τοξικολογία

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση (βραδύ bolus) του remdesivir σε πιθήκους rhesus και αρουραίους, σοβαρή νεφρική τοξικότητα σημειώθηκε μετά από θεραπείες βραχείας διάρκειας. Σε άρρενες πιθήκους rhesus σε δοσολογικά επίπεδα 5, 10 και 20 mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες οδήγησε, σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα, σε αυξημένα μέσα επίπεδα αζώτου ουρίας και αυξημένα μέσα επίπεδα κρεατινίνης, ατροφία των νεφρικών σωληναρίων, βασεοφιλία και κυλίνδρους, και στον μη προγραμματισμένο θάνατο ενός ζώου στο δοσολογικό επίπεδο των 20 mg/kg/ημέρα. Στους αρουραίους, δοσολογικά επίπεδα >3 mg/kg/ημέρα για έως και 4 εβδομάδες οδήγησαν σε ευρήματα δηλωτικά νεφρικής βλάβης και/ή δυσλειτουργίας. Οι συστηματικές εκθέσεις (AUC) του επικρατούντος κυκλοφορούντος μεταβολίτη του remdesivir (GS-441524) ήταν 0,1 φορές (πιθήκους στα 5 mg/kg/ημέρα) και 0,3 φορές (αρουραίους στα 3 mg/kg/ημέρα) επί την έκθεση στους ανθρώπους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση στη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (RHD).

## Καρκινογένεση

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

## Μεταλλαξιγένεση

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

## Αναπαραγωγική τοξικότητα

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Κλειστά φιαλίδια

4 χρόνια

#### Ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

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

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

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.

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

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

#### Παρασκευή του remdesivir διαλύματος προς έγχυση

##### *Ανασύσταση*

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

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

### Αραιώση

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς (βάρους τουλάχιστον 40 kg)

- Χρησιμοποιώντας τον Πίνακα 13, προσδιορίστε τον όγκο του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που θα αποσυρθεί από τον ασκό έγχυσης.

**Πίνακας 13: Συνιστώμενες οδηγίες αραιώσης – Ανασυσταμένη κόνις remdesivir για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

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

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

- Αποσύρετε και απορρίψτε τον απαιτούμενο όγκο χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL από τον ασκό χρησιμοποιώντας σύριγγα και βελόνα κατάλληλου μεγέθους σύμφωνα με τον Πίνακα 13.
- Αποσύρετε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταμένου remdesivir χρησιμοποιώντας σύριγγα κατάλληλου μεγέθους σύμφωνα με τον Πίνακα 13. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο τμήμα που παραμένει στο φιαλίδιο του remdesivir.
- Μεταφέρετε τον απαιτούμενο όγκο ανασυσταμένου remdesivir στον επιλεγμένο ασκό έγχυσης.
- Αναστρέψετε με ήπιες κινήσεις τον ασκό 20 φορές για να αναμείξετε το διάλυμα στον ασκό. Μην ανακινείτε.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C) ή 48 ώρες στο ψυγείο (στους 2°C έως 8°C).

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

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

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

### Απόρριψη

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1459/002

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Ιουλίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Απριλίου 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10/2024

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