

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Veklury 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg remdeziviru. Po rekonštitúcii jedna injekčná liekovka obsahuje 5 mg/ml roztoku remdeziviru.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3 g sodnej soli sulfobutoxybetadexu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).
Biely až takmer biely až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Veklury je indikovaný na liečbu koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19):

- dospelým a dospievajúcim (vo veku 12 až menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) s pneumóniou vyžadujúcou suplementáciu kyslíkom (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom alebo inú neinvazívnu ventiláciu na začiatku liečby),
- dospelým, ktorí nepotrebujú suplementáciu kyslíkom a ktorí sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19

(pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacientov je potrebné počas podávania remdeziviru dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4).

Pacientov, ktorí dostávajú remdezivir v ambulantnom zariadení, je potrebné monitorovať podľa miestnej lekárskej praxe. Používajte v podmienkach, v ktorých je možná liečba závažných reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaxie.

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie remdeziviru u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 až menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) je nasledovné:

- 1. deň – jednorazová úvodná dávka 200 mg remdeziviru podávaná formou intravenózneho infúzie;
- Od 2. dňa – dávka 100 mg remdeziviru podávaná jedenkrát denne formou intravenózneho infúzie.

Trvanie liečby

Dospelí a dospievajúci pacienti s pneumóniou vyžadujúcou suplementáciu kyslíkom (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom alebo inú neinvazívnu ventiláciu na začiatku liečby):

- Celková dĺžka trvania liečby má byť minimálne 5 dní a maximálne 10 dní.

Dospelí pacienti, ktorí nepotrebujú suplementáciu kyslíkom a sú vystavení zvýšenému riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19:

- Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy COVID-19 a do 7 dní po nástupe symptómov.
- Celková dĺžka trvania liečby má byť 3 dni.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje úprava dávky remdeziviru (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika remdeziviru nebola hodnotená u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pacienti s hodnotou eGFR ≥ 30 ml/min dostávali remdezivir na liečbu ochorenia COVID-19 bez úpravy dávky. Remdezivir sa nemá používať u pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika remdeziviru nebola hodnotená u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nie je známe, či je úprava dávkovania vhodná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť remdeziviru u detí mladších ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou < 40 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Imunokompromitovaná populácia

Bezpečnosť a účinnosť remdeziviru u imunokompromitovaných pacientov neboli doteraz stanovené. K dispozícii sú len obmedzené údaje (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Remdezivir sa podáva formou intravenózneho infúzie po rekonštitúcii a ďalšom zriedení.

Nesmie sa podávať ako intramuskulárna (i.m.) injekcia.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Tabuľka 1: Odporúčaná rýchlosť infúzie – pre rekonštituovaný a zriedený prášok na koncentrát na infúzny roztok remdeziviru

Objem infúzneho vaku	Dĺžka trvania infúzie	Rýchlosť infúzie
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 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť vrátane reakcií súvisiacich s podávaním infúzie a anafylaktických reakcií

Počas podávania a po podaní remdeziviru sa pozorovali reakcie z precitlivenosti vrátane reakcií súvisiacich s podávaním infúzie a anafylaktických reakcií. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať hypotenziu, hypertenziu, tachykardiu, bradykardiu, hypoxiu, horúčku, dyspnoe, sipot pri dýchaní, angioedém, vyrážku, nauzeu, vracanie, diaforézu a triašku. Ako možnú prevenciu týchto prejavov a príznakov je možné zvážiť pomalšiu rýchlosť infúzie s maximálnou dĺžkou trvania infúzie až do 120 minút. Počas podávania a po podaní remdeziviru sledujte pacientov vzhľadom na reakcie z precitlivenosti podľa klinickej potreby. Pacientov, ktorí dostávajú remdezivir v ambulantnom zariadení, je potrebné monitorovať po podaní podľa miestnej lekárskej praxe. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti, podávanie remdeziviru sa má ihneď ukončiť a má sa začať s príslušnou liečbou.

Zvýšenie hladiny transamináz

V klinických skúšaníach s remdezivirom boli pozorované zvýšenia hladiny transamináz, a to u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s ochorením COVID-19. Pred začatím liečby remdezivirom je potrebné u všetkých pacientov stanoviť funkciu pečene a je potrebné ju monitorovať aj počas liečby, ak je to klinicky vhodné. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali žiadne klinické štúdie s remdezivirom. Remdezivir sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene používať iba vtedy, ak je potenciálny prínos liečby väčší ako potenciálne riziko.

- Remdezivir sa nemá začať podávať pacientom s hladinou alanínaminotransferázy (ALT) ≥ 5 -násobku hornej hranice normy vo východiskovom bode.
- Podávanie remdeziviru sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytne:
 - Hladina ALT ≥ 5 -násobku hornej hranice normy počas liečby remdezivirom. Liečba sa môže znova začať, ak je hladina ALT < 5 -násobok hornej hranice normy.
ALEBO
 - Zvýšenie hladiny ALT sprevádzané prejavmi alebo príznakmi zápalu pečene alebo zvyšujúcou sa hladinou konjugovaného bilirubínu, alkalickej fosfatázy alebo zvyšujúcim sa medzinárodným normalizovaným pomerom (international normalised ratio, INR) (pozri časti 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V štúdiách na zvieratách zahŕňajúcich potkany a opice sa pozorovala závažná renálna toxicita (pozri časť 5.3). Mechanizmus tejto renálnej toxicity nie je úplne známy. Význam pre ľudí nemožno vylúčiť.

Pred začatím liečby remdezivirom a v priebehu podávania sa má všetkým pacientom stanoviť hodnota eGFR, ak je to klinicky vhodné. Remdezivir sa nemá používať u pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min.

Riziko zníženého antivírusového účinku pri súbežnom podávaní s chlóróchínom alebo hydroxychlóróchínom

Súbežné podávanie remdeziviru a chlóróchínium-fosfátu alebo hydroxychlóróchínium-sulfátu sa neodporúča na základe *in vitro* údajov dokazujúcich antagonistický účinok chlóróchínu na intracelulárnu metabolickú aktiváciu a antivírusový účinok remdeziviru (pozri časti 4.5 a 5.1)

Imunokompromitovaní pacienti:

Nie je jasné, či trvanie liečby tri dni je dostatočné na odstránenie vírusu u imunokompromitovaných pacientov, u ktorých sa vyskytuje predĺžené šírenie vírusu. Existuje potenciálne riziko rozvoja rezistencie. K dispozícii sú len obmedzené údaje.

Pomocné látky

Veklury obsahuje sodnú soľ sulfobutoxybetadexu, ktorá sa vylučuje obličkami a hromadí sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek, čo môže potenciálne nepriaznivo ovplyvniť funkciu obličiek. Veklury sa preto nemá používať u pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie s remdezivirom. Celkový potenciál interakcií nie je v súčasnosti známy; pacientov je potrebné počas dní, kedy sa podáva remdezivir, dôkladne pozorovať. Vzhľadom na antagonizmus pozorovaný *in vitro* sa súbežné použitie remdeziviru s chlóróchínium-fosfátom alebo s hydroxychlóróchínium-sulfátom neodporúča.

Účinky iných liekov na remdezivir

V podmienkach *in vitro* je remdezivir substrátom pre esterázy v plazme a tkanive, pre enzýmy metabolizujúce liečivá CYP2C8, CYP2D6 a CYP3A4 a je substrátom pre polypeptidové transportéry organických aniónov 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteínu (P-gp).

Potenciál interakcie remdeziviru s inhibítormi/induktormi hydrolytickej metabolickej cesty (esterázy) alebo CYP2C8, 2D6 alebo 3A4 sa neskúmal. Riziko klinicky významnej interakcie nie je známe. Silné inhibítory môžu spôsobiť zvýšenú expozíciu remdeziviru. Používanie silných induktorov (napr. rifampicín) môže znížiť plazmatické koncentrácie remdeziviru a neodporúča sa.

Uvádza sa, že dexametazón je stredne silný induktor CYP3A a P-gp. Indukcia závisí od dávky a dochádza k nej po opakovaných dávkach. Dexametazón pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na remdezivir, pretože remdezivir má stredne vysoký až vysoký pomer hepatálnej extrakcie a pri liečbe ochorenia COVID-19 sa používa krátkodobo.

Účinky remdeziviru na iné lieky

V podmienkach *in vitro* je remdezivir inhibítorom CYP3A4, OATP1B1 a OATP1B3. Klinický význam týchto liekových interakcií v podmienkach *in vitro* nebol stanovený. Remdezivir môže prechodne zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A alebo OATP 1B1/1B3. K dispozícii nie sú žiadne údaje, možno však odporučiť, aby sa lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A4 alebo substrátmi OATP 1B1/1B3, podávali s odstupom aspoň 2 hodiny po podaní remdeziviru. Remdezivir indukoval CYP1A2 a potenciálne CYP3A v podmienkach *in vitro*. Súbežné podávanie remdeziviru so substrátmi CYP1A2 alebo CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom môže viesť k strate ich účinnosti.

Dexametazón je substrátom CYP3A4 a hoci remdezivir inhibuje CYP3A4, v dôsledku rýchleho klírensu remdeziviru po intravenóznom podaní pravdepodobne nebude mať významný vplyv na expozíciu dexametazónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo existuje iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití remdeziviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani

nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri expozíciách hlavného metabolitu remdeziviru, ktoré boli približne také ako terapeutické expozície u ľudí (pozri časť 5.3). Remdezivir sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav žien nevyžaduje liečbu remdezivirom.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa remdezivir vylučuje do ľudského mlieka, ani nie sú známe účinky na dojčené dieťa alebo účinky na produkciu mlieka.

V štúdiách na zvieratách sa v krvi mláďat potkanov dojčených matkami, ktorým bol podávaný remdezivir, zistil metabolit nukleozidového analógu GS-441524. Preto sa môže predpokladať exkrécia remdeziviru a/alebo jeho metabolitov do mlieka laktujúcich zvierat.

Vzhľadom na potenciál prenosu vírusu na dojčené dieťa negatívne na SARS-CoV-2 a nežiaducich reakcií lieku u dojčených detí sa rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu remdezivirom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku remdeziviru na fertilitu u ľudí. Pri podávaní remdeziviru samcom potkanov sa nepozoroval účinok na párenie ani fertilitu. U samíc potkanov sa však pozorovala porucha fertility (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Predpokladá sa, že remdezivir nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou u zdravých dobrovoľníkov bola zvýšená hladina transamináz (14 %). Najčastejšou nežiaducou reakciou u pacientov s ochorením COVID-19 bola nauzea (4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Zriedkavé	Precitlivenosť
Neznáme	anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Neznáme	sínusová bradykardia*
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	Nauzea
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Veľmi časté	zvýšené hladiny transamináz

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté	Vyrážka
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Veľmi časté	predĺžený protrombínový čas
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	
Zriedkavé	reakcia súvisiaca s podávaním infúzie

*Hlásená po uvedení lieku na trh, zvyčajne sa normalizuje bez ďalšieho zásahu do 4 dní po poslednom podaní remdeziviru

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny transamináz

V štúdiách zahŕňajúcich zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali remdezivir, bolo zvýšenie hladiny ALT, aspartátaminotransferázy (AST) alebo oboch stupňa 1 (10 %) alebo stupňa 2 (4 %).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií zahŕňajúcej pacientov s ochorením COVID-19 (NIAID ACTT-1) sa vyskytli laboratórne abnormality akéhokoľvek stupňa ($\geq 1,25 \times$ hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN)), vo forme zvýšenej hladiny AST u 33 % a zvýšenej hladiny ALT u 32 % pacientov užívajúcich remdezivir v porovnaní so zvýšenou hladinou AST u 44 % a zvýšenou hladinou ALT u 43 % pacientov užívajúcich placebo. Laboratórne abnormality ≥ 3 . stupňa ($\geq 5,0 \times$ ULN) zvýšenej hladiny AST sa vyskytovali u 6 % a zvýšenej hladiny ALT u 3 % pacientov užívajúcich remdezivir v porovnaní so zvýšenými hladinami AST u 8 % pacientov a zvýšenými hladinami ALT u 6 % pacientov užívajúcimi placebo. V randomizovanom, otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní (štúdia GS-US-540-5773) u hospitalizovaných pacientov so závažným ochorením COVID-19, ktorí dostávali remdezivir počas 5 (n = 200) alebo 10 dní (n = 197), boli hlásené laboratórne abnormality akéhokoľvek stupňa vo forme zvýšenej hladiny AST u 40 % a zvýšenej hladiny ALT u 42 % pacientov dostávajúcich remdezivir. Laboratórne abnormality stupňa ≥ 3 vo forme zvýšenej hladiny AST a zvýšenej hladiny ALT sa vyskytovali u 7 % pacientov dostávajúcich remdezivir. V randomizovanom, otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní (štúdia GS-US-540-5774) u hospitalizovaných pacientov so stredne závažným ochorením COVID-19, ktorí dostávali remdezivir počas 5 (n = 191) alebo 10 dní (n = 193), boli v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (n = 200) hlásené laboratórne abnormality akéhokoľvek stupňa vo forme zvýšenej hladiny AST u 32 % a zvýšenej hladiny ALT u 33 % pacientov dostávajúcich remdezivir a u pacientov, ktorí dostávali štandardnú starostlivosť bolo hlásené zvýšenie hladiny AST u 33 % a zvýšenie hladiny ALT u 39 % pacientov. Laboratórne abnormality stupňa ≥ 3 vo forme zvýšenej hladiny AST sa vyskytovali u 2 % a zvýšenej hladiny ALT u 3 % pacientov dostávajúcich remdezivir a u pacientov, ktorí dostávali štandardnú starostlivosť sa vyskytovalo zvýšenie hladiny AST u 6 % a zvýšenie hladiny ALT u 8 % pacientov.

Predĺžený protrombínový čas

V klinickej štúdií (NIAID ACTT-1) zahŕňajúcej pacientov s ochorením COVID-19 bol výskyt predĺženého protrombínového času alebo INR (prevažne 1. – 2. stupňa) v porovnaní s placebom vyšší u účastníkov, ktorí dostávali remdezivir, bez pozorovaného rozdielu vo výskyte udalostí krvácania medzi týmito dvoma skupinami. Pri podávaní remdeziviru je v závislosti od klinickej potreby potrebné monitorovať protrombínový čas. V štúdií GS-US-540-9012 bol výskyt predĺženého protrombínového času alebo INR u pacientov liečených remdezivirom podobný ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liečba predávkovania remdezivirom má pozostávať zo základných podporných opatrení, ktoré zahŕňajú monitorovanie životných funkcií a sledovanie klinického stavu pacienta. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní remdezivirom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká,
ATC kód: J05AB16

Mechanizmus účinku

Remdezivir je prekursor na báze nukleotidu adenosínu, ktorý sa metabolizuje v bunkách hostiteľa na farmakologicky účinný metabolit nukleozid trifosfátu. Remdezivir-trifosfát pôsobí ako analóg adozíntrifosfátu (ATP) a konkuruje prirodzenému substrátu ATP pri začleňovaní do vznikajúcich reťazcov RNA prostredníctvom SARS-CoV-2 RNA dependentnej RNA polymerázy, čo má za následok oneskorené ukončenie reťazca pri replikácii vírusovej RNA. Ako ďalší mechanizmus môže remdezivir-trifosfát tiež inhibovať syntézu vírusovej RNA po jeho začlenení sa do templátu vírusovej RNA dôsledkom prečítania vírusovou polymerázou, k čomu môže dôjsť ak sú prítomné vyššie koncentrácie nukleotidu. Keď je nukleotid remdeziviru prítomný v templáte vírusovej RNA, naruší sa účinnosť začlenenia prirodzeného komplementárneho nukleotidu, čím sa inhibuje syntéza vírusovej RNA.

Antivírusové pôsobenie

Remdezivir vykazoval v podmienkach *in vitro* účinok proti klinickému izolátu SARS-CoV-2 v primárnych ľudských bunkách epitelu dýchacích ciest s 50 % účinnou koncentráciou (EC_{50}) 9,9 nM po 48 hodinách liečby. Remdezivir inhiboval replikáciu SARS-CoV-2 v kontinuálnych líniiach ľudských buniek pľúcneho epitelu Calu-3 a A549-hACE2 s hodnotami EC_{50} 280 nM po 72 hodinách liečby a 115 nM po 48 hodinách liečby. Hodnoty EC_{50} remdeziviru proti SARS-CoV-2 v bunkách Vero boli 137 nM po 24 hodinách a 750 nM po 48 hodinách po liečbe.

Antivírusové pôsobenie remdeziviru antagonizované chlóróchínium-fosfátom spôsobom závislým od dávky, ak sa tieto dva lieky súbežne inkubovali v klinicky významných koncentráciách v bunkách HEP-2 infikovaných respiračným syncyciálnym vírusom (RSV). Vyššie hodnoty EC_{50} remdeziviru sa pozorovali pri zvyšujúcich sa koncentráciách chlóróchínium-fosfátu. Zvyšujúce sa koncentrácie chlóróchínium-fosfátu znížili tvorbu remdezivir-trifosfátu v bunkách A549-hACE2, HEP-2 a normálnych ľudských bronchiálnych epitelových bunkách.

Na základe *in vitro* testovania si remdezivir zachoval podobný antivírusový účinok ($< 2,5$ -násobná zmena) proti klinickým izolátom variantov SARS-CoV-2 obsahujúcich substitúciu P323L vo vírusovej polymeráze vrátane variantov alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), epsilon (B.1.429), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37), jota (B.1.526) a zeta (P.2) v porovnaní so skoršou líniou izolátov SARS-CoV-2 (línia A). V prípade klinických izolátov variantov delta (B.1.617.2) a omikron (B.1.1.529, sublínie BA.1 a BA.2) si remdezivir taktiež zachoval antivírusový účinok ($< 0,6$ -násobná zmena) v porovnaní s izolátmi línie A SARS-CoV-2. Antivírusový účinok remdeziviru proti variantom SARS-CoV-2 je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Antivírusový účinok remdeziviru proti klinickým izolátom variantov SARS-CoV-2

Línia SARS-CoV-2	Krajina, v ktorej bol prvý raz identifikovaný	Názvoslovie podľa WHO	Kľúčové substitúcie	Remdezivir EC ₅₀ (nM)	Násobok zmeny citlivosti	Zmena citlivosti
A	USA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Spojené kráľovstvo	alfa	P323L	192	1,58	Žiadna zmena ^a
B.1.351	Juhoafrická republika	beta	P323L	141	1,19	Žiadna zmena ^a
P.1	Brazília	gama	P323L	97	0,82	Žiadna zmena ^a
B.1.617.2	India	delta	P323L, G671S	70	0,59	Žiadna zmena ^a
B.1.429	USA	epsilon	P323L	210	1,94	Žiadna zmena ^a
P.2	Brazília	zeta	P323L	151	1,17	Žiadna zmena ^a
B.1.526	USA	jota	P323L	258	2,33	Žiadna zmena ^a
B.1.617.1	India	kappa	P323L	77	0,63	Žiadna zmena ^a
C.37	Peru	lambda	P323L	175	1,37	Žiadna zmena ^a
B.1.1.529	Juhoafrická republika	omikron				
BA.1			P323L	44	0,45	Žiadna zmena ^a
BA.2			P323L	25	0,23	Žiadna zmena ^a

a Násobok zmeny: < 2,5 – nie je významná. Žiadny z variantov nevykazuje zníženie citlivosti.

Rezistencia

V bunkovej kultúre

V bunkovej kultúre boli vyselektované izoláty SARS-CoV-2 so zníženou citlivosťou na remdezivir. Pri jednej selekcii s GS-441524, čo je materský nukleozid remdeziviru, sa objavili formy vírusu exprimujúce kombinácie aminokyselinových substitúcií na V166A, N198S, S759A, V792I, C799F a C799R v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA, čo viedlo k 2,7- až 10,4-násobnej zmene EC₅₀. Keď boli individuálne zavedené do rekombinantného vírusu divého typu mutagenézou zameranou na konkrétne miesto, pozorovala sa 1,7- až 3,5-násobne znížená citlivosť na remdezivir. Pri druhej selekcii s remdezivirom s použitím izolátu SARS-CoV-2 obsahujúceho substitúciu P323L vo vírusovej polymeráze sa vyskytla substitúcia jednej aminokyseliny na V166L. Rekombinantné vírusy so substitúciami len na P323L vykazovali 1,3-násobnú zmenu a na kombinácii P323L + V166L vykazovali 1,5-násobnú zmenu v citlivosti na remdezivir.

Profilovanie rezistencie na remdezivir v bunkovej kultúre s použitím hľadáčieho CoV, konkrétne myšieho vírusu hepatitídy, identifikovalo dve substitúcie (F476L a V553L) v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA v reziduách konzervovaných naprieč CoV, ktoré spôsobili 5,6-násobne zníženú citlivosť na remdezivir. Zavedenie príslušných substitúcií (F480L a V557L) do SARS-CoV viedlo k 6-násobne zníženej citlivosti na remdezivir v bunkovej kultúre a k utlmenej patogenéze SARS-CoV v myšom modeli. Keď boli individuálne zavedené do rekombinantného vírusu SARS-CoV-2, každá zo zodpovedajúcich substitúcií na F480L a V557L spôsobila 2-násobne zníženú citlivosť na remdezivir.

V klinických skúšaníach

V štúdií NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) u 61 pacientov s dostupnými východiskovými a neskoršími údajmi zo sekvenovania bola miera vznikajúcich substitúcií v RNA polymeráze závislej od vírusovej RNA v porovnaní s placebom podobná u pacientov liečených liekom VEKLURY. U 2 pacientov liečených liekom VEKLURY sa pozorovali substitúcie v RNA polymeráze závislej od RNA, ktoré boli predtým identifikované v pokusoch so selekciou rezistencie (V792I alebo C799F) a súviseli s nízkym násobkom zmeny citlivosti na remdezivir ($\leq 3,4$ -násobok). Žiadne ďalšie substitúcie v RNA polymeráze závislej od RNA pozorované u pacientov liečených liekom VEKLURY nesúviseli s rezistenciou na remdezivir.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania u pacientov s ochorením COVID-19

Štúdia NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotil remdezivir 200 mg podávaný jedenkrát denne v 1. deň s následným podávaním remdeziviru 100 mg jedenkrát denne počas 9 dní (celkovo maximálne 10 dní intravenózne podávanej liečby) u hospitalizovaných dospelých pacientov s ochorením COVID-19 s preukázaným postihnutím dolných dýchacích ciest. Do skúšania bolo zaradených 1 062 hospitalizovaných pacientov: 159 (15 %) pacientov malo mierne/stredne závažné ochorenie (15 % v oboch liečebných skupinách) a 903 (85 %) pacientov malo závažné ochorenie (85 % v oboch liečebných skupinách). Mierne/stredne závažné ochorenie bolo definované ako SpO₂ > 94 % a respiračná frekvencia < 24 dychov/minútu bez suplementácie kyslíkom; závažné ochorenie bolo definované ako SpO₂ ≤ 94 % pri izbovom vzduchu, respiračná frekvencia ≥ 24 dychov/min a vyžadujúce kyslík alebo vyžadujúce mechanickú ventiláciu. Celkovo 285 pacientov (26,8 %) (n = 131 dostávalo remdezivir) bolo na mechanickej ventilácii/mimotelovej membránovej oxygenácii (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Pacienti boli pri zaradení na užívanie remdeziviru (n = 541) alebo placebo (n = 521), v oboch prípadoch s doplnenou štandardnou starostlivosťou, randomizovaní v pomere 1:1, so stratifikáciou podľa závažnosti ochorenia pri zaradení do štúdie.

Východiskový priemerný vek bol 59 rokov a 36 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. 64 % tvorili muži, 53 % boli belosi, 21 % boli černosi a 13 % boli ázijskej rasy. Najčastejšími komorbiditami boli hypertenzia (51 %), obezita (45 %) a diabetes mellitus 2. typu (31 %); distribúcia komorbidít bola medzi oboma liečebnými skupinami podobná.

Približne 38,4 % (208/541) pacientov podstúpilo 10-denný liečebný cyklus s remdezivirom.

Primárnym klinickým koncovým ukazovateľom bol čas do zotavenia v priebehu 29 dní po randomizácii definovaný ako prepustenie z nemocnice (s obmedzeniami aktivity alebo bez obmedzení aktivity a s potrebou podávania kyslíka alebo bez potreby podávania kyslíka v domácom prostredí), alebo hospitalizácia, ale bez potreby suplementácie kyslíkom, ktorá si už nevyžaduje nepretržitú lekársku starostlivosť. Medián času do zotavenia bol 10 dní v skupine s remdezivirom v porovnaní s 15 dňami v skupine s placebom (pomer rýchlosti zotavenia 1,29; [95 % IS 1,12 až 1,49], p < 0,001).

V skupine pacientov s miernym-stredne závažným ochorením pri ich zaradení (n = 159) sa nepozoroval žiadny rozdiel v čase do zotavenia. Medián času do zotavenia bol 5 dní v skupine s remdezivirom a 7 dní v skupine s placebom (pomer rýchlosti zotavenia 1,10; [95 % IS 0,8 až 1,53]); pravdepodobnosť zlepšenia na ordinálnej stupnici v skupine s remdezivirom na 15. deň v porovnaní so skupinou s placebom bola nasledovná: pomer pravdepodobnosti 1,2; [95 % IS 0,7 až 2,2; p = 0,562].

U pacientov so závažným ochorením pri ich zaradení (n = 903) bol medián času do zotavenia 12 dní v skupine s remdezivirom v porovnaní s 19 dňami v skupine s placebom (pomer rýchlosti zotavenia 1,34; [95 % IS 1,14 až 1,58]; p < 0,001); pravdepodobnosť zlepšenia na ordinálnej stupnici v skupine s remdezivirom na 15. deň v porovnaní so skupinou s placebom bola nasledovná: pomer pravdepodobnosti 1,6; [95 % IS 1,3 až 2,0].

Celkovo bola pravdepodobnosť zlepšenia na ordinálnej stupnici vyššia v skupine s remdezivirom na 15. deň v porovnaní so skupinou s placebom (pomer pravdepodobnosti 1,6; [95 % IS 1,3 až 1,9], p < 0,001).

29-dňová mortalita v celkovej populácii bola 11,6 % pre skupinu s remdezivirom v porovnaní s 15,4 % pre skupinu s placebom (pomer rizík 0,73; [95 % IS 0,52 až 1,03]; p = 0,07). Post-hoc analýza 29-dňovej mortality na základe ordinálnej stupnice je uvedená v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky 29-dňovej mortality na základe ordinálnej stupnice^a vo východiskovom bode – skúšanie NIAID ACTT-1

	Skóre na ordinálnej stupnici vo východiskovom bode			
	5		6	
	Potreba kyslíka s nízkym prietokom		Potreba kyslíka s vysokým prietokom alebo neinvazívnej mechanickej ventilácie	
	Remdezivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdezivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
29-dňová mortalita	4,1	12,8	21,8	20,6
Pomer rizík^b (95 % IS)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Nejde o vopred špecifikovanú analýzu.

b Pomery rizík pre podskupiny na základe skóre na ordinálnej stupnici vo východiskovom bode pochádzajú z nestratifikovaných Coxových modelov proporcionálnych rizík.

Štúdia GS-US-540-5773 u pacientov so závažným ochorením COVID-19

V randomizovanom, otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní (štúdia 5773) zahŕňajúcom pacientov vo veku aspoň 12 rokov s potvrdenou infekciou SARS-CoV-2, saturáciou kyslíkom $\leq 94\%$ pri izbovom vzduchu a rádiologickým dôkazom pneumónie sa porovnávalo 200 pacientov, ktorí dostávali remdezivir počas 5 dní, so 197 pacientmi, ktorí dostávali remdezivir počas 10 dní. Všetci pacienti dostali v 1. deň 200 mg remdeziviru a počas ďalších dní 100 mg raz denne a obdržali štandardnú starostlivosť. Primárnym koncovým ukazovateľom bol klinický stav na 14. deň vyhodnotený na základe 7-bodovej ordinálnej stupnice v rozsahu od stavu umožňujúceho prepustenie z nemocnice, cez stav vyžadujúci si zvyšovanie hladín kyslíka a ventilačnú podporu až po úmrtie.

Pravdepodobnosť zlepšenia na 14. deň u pacientov randomizovaných na 10-dňovú liečbu remdezivirom v porovnaní s pacientmi randomizovanými na 5-dňovú liečbu bola 0,67 (pomer pravdepodobnosti); [95 % IS 0,46 až 0,98]. V tejto štúdii sa pozorovala štatisticky významná nerovnováha východiskového klinického stavu. Po úprave vzhľadom na východiskové rozdiely medzi skupinami bola pravdepodobnosť zlepšenia na 14. deň 0,75 (pomer pravdepodobnosti); [95 % IS 0,51 až 1,12]). Okrem toho sa v skupinách s 5-dňovou a 10-dňovou liečbou po úprave vzhľadom na východiskové rozdiely medzi skupinami nepozorovali štatisticky významné rozdiely v rýchlosti zotavenia ani v miere mortality. 28-dňová mortalita z akejkoľvek príčiny bola 12 % v liečebnej skupine s 5-dňovou liečbou vs. 14 % v skupine s 10-dňovou liečbou.

Štúdia GS-US-540-9012 u pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19 so zvýšeným rizikom progresie ochorenia

Uskutočnilo sa randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické klinické skúšanie na vyhodnotenie liečby remdezivirom v ambulantných podmienkach u 562 dospelých pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19 a aspoň jedným rizikovým faktorom pre progresiu ochorenia do stavu hospitalizácie. Rizikové faktory pre progresiu ochorenia boli: vek ≥ 60 rokov, chronické ochorenie pľúc, hypertenzia, kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárne ochorenie, diabetes mellitus, obezita, imunokompromitovaný stav, chronické mierne alebo stredne závažné ochorenie obličiek, chronické ochorenie pečene, prítomnosť rakoviny alebo kosáčikovitej anémie. Vakcinovaní pacienti boli zo štúdie vylúčení.

Pacienti liečení remdezivirom dostali 200 mg v 1. deň a 100 mg jedenkrát denne v nasledujúcich dňoch v rámci celkovo 3-dňovej intravenózne podávanej liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1, stratifikovaní podľa pobytu v kvalifikovanom ošetrovateľskom zariadení (áno/nie), veku (< 60 / ≥ 60 rokov) a regiónu (USA/mimo USA) na podávanie remdeziviru (n = 279) alebo placebo (n = 283) spolu so štandardnou starostlivosťou.

Na začiatku bol priemerný vek 50 rokov (30 % pacientov malo 60 rokov alebo viac); 52 % boli muži, 80 % boli belosi, 8 % boli černosi, 2 % boli Ázijčania, 44 % boli hispánskeho alebo latinoamerického pôvodu; medián indexu telesnej hmotnosti bol 30,7 kg/m². Najčastejšie komorbidity boli diabetes mellitus (62 %), obezita (56 %) a hypertenzia (48 %). Medián (Q1, Q3) trvania príznakov pred liečbou bol 5 (3,6) dní; medián vírusovej záťaže na začiatku bol 6,3 log₁₀ kópií/ml. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v liečebných skupinách s remdezivirom

a v skupinách s placebom vyvážené. Post-hoc výskumná analýza voliteľných vzoriek na biomarkery preukázala, že 14,8 % pacientov bolo vo východiskovom bode sérologicky pozitívnych a 37,7 % bolo sérologicky negatívnych (47,5 % nesúhlasilo s voliteľným odberom na biomarkery).

Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov s hospitalizáciou súvisiacou s ochorením COVID-19 (definovanou ako najmenej 24 hodín akútnej starostlivosti) alebo 28-dňovou mortalitou z akejkoľvek príčiny. Udalosti (hospitalizácia súvisiaca s ochorením COVID-19 alebo 28-dňová mortalita z akejkoľvek príčiny) sa vyskytli u 2 (0,7 %) pacientov liečených remdezivirom v porovnaní s 15 (5,3 %) pacientmi súbežne randomizovanými na podávanie placebo, čo dokazuje zníženie hospitalizácie súvisiacej s ochorením COVID-19 alebo mortality z akejkoľvek príčiny o 87 % v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,134 [95 % IS, 0,031 až 0,586]; $p = 0,0076$). Absolútne riziko sa znížilo o 4,6 % (95 % IS, 1,8 % až 7,5 %). Na 28. deň sa nevyskytli žiadne úmrtia. Šesť zo 17 udalostí hospitalizácie sa vyskytlo u účastníkov so známym východiskovým sérostavom (sérologicky pozitívni: $n = 0$ v skupine s remdezivirom a $n = 2$ v skupine s placebom; sérologicky negatívni: $n = 2$ v skupine s remdezivirom a $n = 2$ v skupine s placebom). Jedenásť zo 17 udalostí hospitalizácie sa vyskytlo u účastníkov s neznámym východiskovým sérostavom v skupine s placebom a žiadna v skupine s remdezivirom. Vzhľadom na malý počet pacientov so známym sérostavom a celkovo nízke miery udalostí nie je možné vyvodiť žiadny záver o účinnosti v podskupinách stratifikovaných podľa sérostavu.

Interval QT

Zo súčasných predklinických a klinických údajov nevyplýva riziko predĺženia intervalu QT, ale predĺženie intervalu QT sa u ľudí úplne nehodnotilo.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s remdezivirom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti remdeziviru sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov. Od pacientov s ochorením COVID-19 nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti remdeziviru a hlavného cirkulujúceho metabolitu GS-441524 sa vyhodnocovali u zdravých dospelých účastníkov. Po intravenóznom podaní remdeziviru v dávkovacom režime určenom pre dospelých sa maximálna plazmatická koncentrácia pozorovala na konci infúzie bez ohľadu na veľkosť dávky a následne rýchlo klesala s polčasom približne 1 hodina. Maximálne plazmatické koncentrácie GS-441524 sa pozorovali 1,5 až 2,0 hodiny po začiatku 30-minútovej infúzie.

Distribúcia

Približne 93 % remdeziviru sa viaže na ľudské plazmatické proteíny (údaje *ex vivo*) s voľnou frakciou v rozsahu od 6,4 % do 7,4 %. Väzba je nezávislá od koncentrácie lieku v rozsahu 1 až 10 μM , bez dôkazu saturácie naviazaného remdeziviru. Po jednorazovej dávke 150 mg [^{14}C]-remdeziviru podanej zdravým účastníkom bol pomer výskytu ^{14}C -rádioaktivity v krvi a plazme približne 0,68 po 15 minútach od začiatku infúzie, v priebehu času sa zvyšoval, až dosiahol pomer 1,0 po 5 hodinách, čo nasvedčuje rozdielnej distribúcii remdeziviru a jeho metabolitov v plazme alebo krvných bunkách.

Biotransformácia

Remdezivir sa extenzívne metabolizuje na farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu GS-443902 (vytvorený intracelulárne). Dráha metabolickej aktivácie zahŕňa hydrolýzu esterázami,

ktorá vedie k tvorbe prechodného metabolitu GS-704277. Fosforamidátovým štiepením s následnou fosforyláciou vznikne aktívny trifosfát GS-443902. Defosforylácia všetkých fosforylovaných metabolitov môže viesť k tvorbe nukleozidového metabolitu GS-441524, ktorý nie je efektívne opätovne fosforylovaný. Dekyanáciou remdeziviru a/alebo jeho metabolitov, po ktorej nasleduje premena sprostredkovaná rodanázou, vzniká tiokyanátový anión. Pozorovalo sa, že hladiny tiokyanátu zistené po podaní 100 mg a 200 mg remdeziviru sú významne nižšie ako endogénne hladiny v ľudskej plazme.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej 150 mg intravenózne dávky [¹⁴C]-remdeziviru bolo priemerné celkové zachytenie dávky 92 %, z toho približne 74 % v moči a 18 % v stolici. Väčšinu dávky remdeziviru zachytenej v moči predstavoval GS-441524 (49 %), kým 10 % dávky bolo zachytenej ako remdezivir. Tieto údaje nasvedčujú tomu, že vylučovanie obličkami je hlavnou dráhou eliminácie GS-441524. Medián koncového biologického polčasu remdeziviru bol približne 1 hodinu a GS-441524 približne 27 hodín.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Pohlavie, rasa a vek

Farmakokinetické rozdiely z hľadiska pohlavia, rasy a veku sa nevyhodnocovali.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u pediatrických pacientov sa nevyhodnocovala.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika remdeziviru a GS-441524 v prípade poruchy funkcie obličiek sa nevyhodnocovala. Remdezivir sa nevylučuje v podstatnej miere močom v nezmenenej forme, ale jeho hlavný metabolit GS-441524 sa vylučuje obličkami a hladiny metabolitu v plazme sa môžu teoreticky zvýšiť u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pomocná látka sodná soľ sulfobutoxybetadexu sa vylučuje obličkami a akumuluje sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Veklury sa nemá používať u pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika remdeziviru a GS-441524 v prípade poruchy funkcie pečene sa nevyhodnocovala. Úloha pečene v metabolizme remdeziviru nie je známa.

Interakcie

Potenciál interakcie oslabujúcej účinkov remdeziviru sa neskúmal, pokiaľ ide o inhibíciu hydrolytickej dráhy (esterázy). Riziko klinicky významnej interakcie nie je známe.

Remdezivir inhiboval CYP3A4 v podmienkach *in vitro* (pozri časť 4.5). Vo fyziologicky významných koncentráciách (v rovnovážnom stave) remdezivir ani jeho metabolity GS-441524 a GS-704277 neinhibovali CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 v podmienkach *in vitro*. Remdezivir však môže prechodne inhibovať CYP2B6, 2C8, 2C9 a 2D6 v prvý deň podávania. Klinický význam tejto inhibície sa neskúmal. Potenciál inhibície enzýmov CYP450 remdezivirom v závislosti od času sa neskúmal.

Remdezivir indukoval CYP1A2 a potenciálne CYP3A4, nie však CYP2B6 v podmienkach *in vitro* (pozri časť 4.5).

Z *in vitro* údajov nevyplýva klinicky významná inhibícia UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 alebo 2B7 remdezivirom ani jeho metabolitmi GS-441524 a GS-704277.

Remdezivir inhiboval OATP1B1 a OATP1B3 v podmienkach *in vitro* (pozri časť 4.5). K dispozícii nie sú žiadne údaje pre inhibíciu OAT1, OAT3 alebo OCT2 remdezivirom.

Vo fyziologicky významných koncentráciách remdezivir a jeho metabolity neinhibovali P-gp a BCRP v podmienkach *in vitro*.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Po intravenóznom podaní (pomalý bolus) remdeziviru opiciam makak rézus a potkanom sa po krátkodobej liečbe pozorovala závažná renálna toxicita. Podávanie dávok 5, 10 a 20 mg/kg/deň počas 7 dní samcom opíc makak rézus viedlo u všetkých dávok k zvýšeniu priemernej koncentrácie dusíka močoviny a zvýšeniu priemernej koncentrácie kreatinínu, renálnej tubulárnej atrofii, bazofilii, vzniku valcov v krvi a k neplánovanej smrti jedného zvierat'a na úrovni dávky 20 mg/kg/deň. U potkanov viedli dávky > 3 mg/kg/deň počas maximálne 4 týždňov k nálezom, ktoré nasvedčujú poškodeniu a/alebo dysfunkcii obličiek. Systémové expozície (AUC) hlavnému cirkulujúcemu metabolitu remdeziviru (GS-441524) boli 0,1-násobkom (opice pri dávke 5 mg/kg/deň) a 0,3-násobkom (potkany pri dávke 3 mg/kg/deň) expozície u ľudí po intravenóznom podaní pri odporúčanej dávke u človeka (recommended human dose, RHD).

Karcinogenéza

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu remdeziviru.

Mutagenéza

Remdezivir nebol genotoxický v súbore testov vrátane bakteriálnej mutagenicity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a *in vivo* mikronukleových testov u potkanov.

Reprodukčná toxicita

U samíc potkanov sa pozorovalo zníženie počtu žltých teliesok, zníženie počtu miest implantácie embrya a životaschopných embryí pri dennom intravenóznom podávaní remdeziviru v systémovej toxickéj dávke (10 mg/kg/deň) 14 dní pred párením a počas počatia. Expozície hlavnému cirkulujúcemu metabolitu (GS-441524) boli 1,3-násobkom expozície u ľudí pri RHD. Táto dávka nemala žiadne účinky na reprodukčnú výkonnosť samíc (párenie, fertilita a počatie).

U potkanov a králikov remdezivir nevykazoval žiadny nežiaduci účinok na embryo-fetálny vývin pri podávaní gravidným zvieratám so systémovými expozíciami (AUC) hlavnému cirkulujúcemu metabolitu remdeziviru (GS-441524), ktoré boli 4-násobkom expozície u ľudí pri RHD.

U potkanov sa nepozorovali nežiaduce účinky na prenatalný a postnatalný vývin pri systémových expozíciách (AUC) hlavnému cirkulujúcemu metabolitu remdeziviru (GS-441524), ktoré boli podobné expozícii u ľudí pri RHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutoxybetadexu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E507)
hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať ani podávať súbežne s inými liekmi v rovnakej infúznej linke okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

Rekonštituovaný a zriedený infúzny roztok

Zriedený infúzny roztok remdeziviru uchovávajte maximálne 24 hodín pri teplote do 25 °C alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne špeciálne upozornenia na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z priehľadného skla typu I, elastomérový uzáver a hliníková obruba s vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok sa má pripraviť v aseptických podmienkach a v rovnaký deň, ako bude podaný. Remdezivir sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje viditeľné častice a či nedošlo k zmene farby, pokiaľ to povaha roztoku a obal umožňujú. Ak sú v roztoku prítomné viditeľné častice alebo došlo k zmene farby, roztok sa má zlikvidovať a má sa pripraviť čerstvý roztok.

Remdezivir sa musí pred podaním rekonštituovať s 19 ml sterilnej vody na injekcie a zriediť v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a následne podávať intravenóznou infúziou v trvaní 30 až 120 minút.

Príprava infúzneho roztoku remdeziviru

Rekonštitúcia

Vezmite požadovaný počet jednorazových injekčných liekoviek z miesta uchovávania. Pri každej injekčnej liekovke:

- Asepticky rekonštituujte remdezivir prášok na koncentrát na infúzny roztok pridaním 19 ml sterilnej vody na injekcie pomocou injekčnej striekačky a ihly vhodnej veľkosti pre danú injekčnú liekovku.
 - Ak podtlak nenatiahne sterilnú vodu na injekcie do injekčnej liekovky, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Na rekonštitúciu prášku remdeziviru používajte výhradne **sterilnú vodu** na injekcie.
- Injekčnú liekovku ihneď pretrepávajte 30 sekúnd.
- Obsah injekčnej liekovky nechajte usadiť počas 2 až 3 minút. Výsledkom má byť číry roztok.
- Ak obsah injekčnej liekovky nie je úplne rozpustený, znova injekčnú liekovku pretrepávajte 30 sekúnd a nechajte obsah usadiť počas 2 až 3 minút. Podľa potreby tento postup opakujte, kým nebude obsah injekčnej liekovky úplne rozpustený.
- Skontrolujte injekčnú liekovku a uistite sa, že jej uzáver nie je poškodený a že roztok neobsahuje viditeľné častice.
- Ihneď po rekonštitúcii vykonajte riedenie.

Riedenie

Je potrebná opatrnosť, aby nedošlo k neúmyselnej mikrobiálnej kontaminácii. Keďže tento liek neobsahuje žiadnu konzervačnú ani bakteriostatickú látku, pri príprave konečného parenterálneho roztoku sa musí použiť aseptická technika. Odporúča sa podať ihneď po príprave, pokiaľ je to možné.

- Pomocou tabuľky 5 stanovte objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku.

Tabuľka 5: Pokyny na odporúčané riedenie pre rekonštituovaný remdezivir prášok na koncentrát na infúzny roztok

Dávka remdeziviru	Objem infúzneho vaku roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa má použiť	Objem, ktorý sa má odobrať z infúzneho vaku s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a zlikvidovať	Požadovaný objem rekonštituovaného remdeziviru
200 mg (2 injekčné liekovky)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injekčná liekovka)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

POZNÁMKA: objem 100 ml sa má vyhradiť pre pacientov s prísnyim obmedzením príjmu tekutín, napr. s ARDS alebo so zlyhávaním obličiek.

- Odoberte požadovaný objem roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml z vaku pomocou injekčnej striekačky a ihly vhodnej veľkosti podľa tabuľky 5 a zlikvidujte ho.
- Odoberte požadovaný objem rekonštituovaného remdeziviru pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti podľa tabuľky 5. Nepoužitý roztok, ktorý zostane v injekčnej liekovke s remdezivirom zlikvidujte.
- Preneste požadovaný objem rekonštituovaného remdeziviru do vybraného infúzneho vaku.
- Opatrne 20-krát prevráťte vak, aby sa roztok vo vaku premiešal. Nepretrepávajte.
- Pripravený roztok je stabilný 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

Po ukončení podávania infúzie prepláchnite s použitím aspoň 30 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1459/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. júl 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.