

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Veklury 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg ремдесивир (remdesivir). След разтваряне всеки флакон съдържа 5 mg/ml разтвор на ремдесивир.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа 3 g сулфобутилбетадекс натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).
Бял, почти бял до жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Veklury е показан за лечение на заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19) при възрастни и юноши (на възраст от 12 до под 18 години и с тегло най-малко 40 kg) с пневмония, нуждаещи се от допълнителен кислород (с нисък или висок поток или друга неинвазивна вентилация в началото на лечението) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на ремдесивир е ограничена до здравни заведения, в които пациентите могат да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза ремдесивир при възрастни и юноши (на възраст от 12 до под 18 години и с тегло най-малко 40 kg) е:

- ден 1 – единична натоварваща доза ремдесивир 200 mg, приложена чрез интравенозна инфузия
- ден 2 и след това – 100 mg, приложени веднъж дневно чрез интравенозна инфузия.

Общата продължителност на лечението трябва да бъде поне 5 дни и не повече от 10 дни.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата ремдесивир при пациенти на възраст над 65 години (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ремдесивир не е оценена при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с eGFR \geq 30 ml/min са получавали ремдесивир за лечение на COVID-19 без корекция на дозата. Ремдесивир не трябва да се използва при пациенти с eGFR < 30 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ремдесивир не е оценена при пациенти с чернодробно увреждане. Не е известно дали е уместна корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ремдесивир при деца на възраст под 12 години и с тегло < 40 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Ремдесивир е предназначен за приложение чрез интравенозна инфузия след реконституиране и допълнително разреждане.

Той не трябва да се прилага като интрамускулна (i.m.) инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Таблица 1: Препоръчителна скорост на инфузията – за реконституираня и разреден ремдесивир прах за концентрат за инфузионен разтвор

Обем на инфузионния сак	Продължителност на инфузията	Скорост на инфузията
250 ml	30 мин.	8,33 ml/min
	60 мин.	4,17 ml/min
	120 мин.	2,08 ml/min
100 ml	30 мин.	3,33 ml/min
	60 мин.	1,67 ml/min
	120 мин.	0,83 ml/min

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност, включително реакции, свързани с инфузията, и анафилактични реакции

По време на и след приложение на ремдесивир са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включително реакции, свързани с инфузията, и анафилактични реакции. Признаците и симптомите може да включват хипотония, хипертония, тахикардия, брадикардия, хипоксия, треска, диспнея, хрипове, ангиоедем, обрив, гадене, повръщане, диафореза и

треперене. Може да се обмисли по-ниска скорост на инфузията с максимална продължителност до 120 минути за потенциално предотвратяване на тези признаци и симптоми. Проследявайте пациентите за реакции на свръхчувствителност по време и след приложение на ремдесивир. Ако се появят признаци и симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност, незабавно прекратете приложението на ремдесивир и започнете подходящо лечение.

Повишения на трансминазите

Наблюдавани са повишения на трансминазите в клиничните проучвания на ремдесивир, включително при здрави доброволци и пациенти с COVID-19. Трябва да се установи състоянието на чернодробната функция при всички пациенти преди започване на ремдесивир и тя трябва да се проследява съгласно клиничната практика, докато лекарството се прилага. Не са провеждани клинични проучвания с ремдесивир при пациенти с чернодробно увреждане. Ремдесивир трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

- Ремдесивир не трябва да се започва при пациенти, при които аланин аминотрансфераза (ALT) е ≥ 5 пъти над горната граница на нормата на изходното ниво
- Ремдесивир трябва да се прекрати при пациенти, при които се наблюдава:
 - ALT ≥ 5 пъти над горната граница на нормата по време на лечение с ремдесивир. Той може да се започне отново, когато ALT е < 5 пъти горната граница на нормата.
 - ИЛИ
 - Повишение на ALT, придружено от признаци или симптоми на чернодробно възпаление или повишение на конюгирания билирубин, алкалната фосфатаза или международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точки 4.8 и 5.2).

Бъбречно увреждане

В проучвания при животни с плъхове и маймуни е наблюдавана тежка бъбречна токсичност (вж. точка 5.3). Механизмът на тази бъбречна токсичност не е напълно изяснен. Не може да се изключи значимост при хора.

При всички пациенти трябва да се определя eGFR преди започване на ремдесивир и по време на приложението съгласно клиничната практика. Ремдесивир не трябва да се използва при пациенти с eGFR < 30 ml/min.

Риск от намалено антивирусно действие при едновременно приложение с хлорохин или хидроксихлорохин

Едновременното приложение на ремдесивир и хлорохинов фосфат или хидроксихлорохинов сулфат не се препоръчва въз основа на *in vitro* данни, показващи антагонистичен ефект на хлорохин върху вътреклетъчната метаболитна активация и антивирусното действие на ремдесивир (вж. точки 4.5 и 5.1).

Помощни вещества

Veklury съдържа сулфобутилбетадекс натрий, който се очиства чрез бъбреците и кумулира при пациенти с намалена бъбречна функция, което потенциално може да окаже неблагоприятен ефект върху бъбречната функция. Поради това, Veklury не трябва да се използва при пациенти с eGFR < 30 ml/min (вж. точка 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с ремдесивир. Общият потенциал за взаимодействия понастоящем не е известен; пациентите трябва да останат под внимателно наблюдение през дните с приложение на ремдесивир. Поради антагонизъм, наблюдаван *in vitro*, не се препоръчва съпътстваща употреба на ремдесивир с хлорохинов фосфат или хидроксихлорохинов сулфат.

Ефекти на други лекарствени продукти върху ремдесивир

In vitro ремдесивир е субстрат на естеразите в плазма и тъкани, лекарство-метаболизиращите ензими CYP2C8, CYP2D6 и CYP3A4, както и субстрат на транспортиращите органични аниони полипептиди 1B1 (OATP1B1) и транспортера на P-гликопротеин (P-gp).

Потенциалът за взаимодействие на ремдесивир с инхибитори/индуктори на хидролизата (естерази) или CYP2C8, 2D6 или 3A4 не е проучен. Рискът от клинично значимо взаимодействие не е известен. Силните инхибитори могат да доведат до повишена експозиция на ремдесивир. Употребата на силни индуктори (напр. рифампицин) може да понижи плазмените концентрации на ремдесивир и не се препоръчва.

Съобщава се, че дексаметазон е умерен индуктор на CYP3A и P-gp. Индукцията е дозозависима и настъпва след многократни дози. Малко вероятно е дексаметазон да има клинично значимо ефект върху ремдесивир, тъй като ремдесивир има среден до висок коефициент на чернодробна екстракция и се използва за кратко при лечението на COVID-19.

Ефекти на ремдесивир върху други лекарствени продукти

In vitro ремдесивир е инхибитор на CYP3A4, OATP1B1 и OATP1B3. Клиничната значимост на тези *in vitro* лекарствени взаимодействия не е установена. Ремдесивир може да повиши временно плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A или OATP 1B1/1B3. Липсват данни, но може да се предположи, че лекарствените продукти, които са субстрати на CYP3A4 или субстрати на OATP 1B1/1B3, трябва да се прилагат поне 2 часа след ремдесивир. Ремдесивир индуцира CYP1A2 и потенциално CYP3A *in vitro*. Едновременното приложение на ремдесивир с CYP1A2 или CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс може да доведе до загуба на тяхната ефикасност.

Дексаметазон е субстрат на CYP3A4 и въпреки че ремдесивир инхибира CYP3A4, поради бързия клирънс на ремдесивир след интравенозно приложение е малко вероятно ремдесивир да има значим ефект върху експозицията на дексаметазон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ремдесивир при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ремдесивир не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с него.

Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение.

Кърмене

Не е известно дали ремдесивир се екскретира в кърмата, като също така не са известни ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма.

В проучванията при животни метаболитът нуклеозиден аналог GS-441524 се открива в кръвта при кърмени малки на майки, които са получавали ремдесивир. Поради това може да се предположи екскреция на ремдесивир и/или метаболитите в млякото на животни в период на лактация.

Поради потенциала за предаване на вируса на кърмачета, които са отрицателни за SARS-CoV-2, както и поради нежеланите реакции на лекарството при кърмачета, трябва да се вземе решение

дали да се прекрати кърменето, или да се прекрати/не се приложи лечението с ремдесивир, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ремдесивир върху фертилитета при хора. При мъжки плъхове няма ефект върху чифтосването или фертилитета при третиране с ремдесивир. При женски плъхове, обаче, се наблюдава нарушение на фертилитета (вж. точка 5.3). Значимостта при хора не е известна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прогнозира се ремдесивир да не повлиява или да повлиява пренебрежимо тези способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция при здрави доброволци е повишение на трансаминазите (14%). Най-честата нежелана реакция при пациенти с COVID-19 е гадене (4%).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 2 са изброени по-долу по системно-органен клас и честота. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Редки	свръхчувствителност
С неизвестна честота	анафилактична реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	гадене
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много чести	повишени трансаминази
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести	обрив
<i>Изследвания</i>	
Много чести	удължено протромбиново време
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	
Редки	реакция, свързана с инфузията

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени трансаминази

В проучванията при здрави доброволци повишенията на ALT, аспартат аминотрансфераза (AST) или и двете при участници, получаващи ремдесивир, са степен 1 (10%) или степен 2 (4%). В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти с COVID-19 (NIAID ACTT-1) лабораторни отклонения всяка степен ($\geq 1,25 \times$ горната граница на нормата (ULN)) – повишена AST и повишена ALT, се наблюдават при съответно

33% и 32% от пациентите, получаващи ремдесивир, в сравнение със съответно 44% и 43% от пациентите, получаващи плацебо. Лабораторни отклонения степен ≥ 3 ($\geq 5,0 \times \text{ULN}$) – повишена AST и повишена ALT, се наблюдават при съответно 6% и 3% от пациентите, получаващи ремдесивир, в сравнение със съответно 8% и 6% от пациентите, получаващи плацебо. В рандомизирано, открито, многоцентрово клинично изпитване (проучване GS-US-540-5773) при хоспитализирани пациенти с тежко заболяване COVID-19, получаващи ремдесивир за 5 (n = 200) или 10 дни (n = 197), всяка степен лабораторни отклонения – повишена AST и повишена ALT се съобщават при съответно 40% и 42% от пациентите, получаващи ремдесивир. Степен ≥ 3 лабораторни отклонения – повишена AST и повишена ALT, се наблюдават и двете при 7% от пациентите, получаващи ремдесивир. В рандомизирано, открито, многоцентрово клинично изпитване (проучване GS-US-540-5774) при хоспитализирани пациенти с умерено тежко заболяване COVID-19, получаващи ремдесивир за 5 (n = 191) или 10 дни (n = 193) в сравнение със стандарта на лечение (n = 200), всяка степен лабораторни отклонения – повишена AST и повишена ALT, се наблюдават при съответно 32% и 33% от пациентите, получаващи ремдесивир, както и при съответно 33% и 39% от пациентите, получаващи стандартни грижи. Степен ≥ 3 лабораторни отклонения – повишена AST и повишена ALT, се наблюдават при съответно 2% и 3% от пациентите, получаващи ремдесивир, и при съответно 6% и 8% от пациентите, получаващи стандартни грижи.

Удължено протромбиново време

В клинично проучване (NIAID ACTT-1) при пациенти с COVID-19 честотата на удължено протромбиново време или INR (предимно степени 1 – 2) е по-висока при участниците, които получават ремдесивир, в сравнение с плацебо, като не се наблюдава разлика в честотата на събитията на кръвене между двете групи. Протромбиновото време трябва да се проследява, докато се получава ремдесивир, според клиничната необходимост.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Лечението при предозиране с ремдесивир трябва да включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Няма специфичен антидот при предозиране с ремдесивир.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, директно действащи антивирусни средства; АТС код: J05AB16

Механизъм на действие

Ремдесивир, аналог на нуклеотида аденозин, е предлекарство, което се метаболизира в клетките гостоприемници до образуването на фармакологично активния метаболит нуклеозид трифосфат. Ремдесивир трифосфат действа като аналог на аденозин трифосфат (АТР) и се конкурира с естествения АТР субстрат за включване в изграждащите се РНК вериги от РНК-зависимата РНК полимераза на SARS-CoV-2, което води до забавена терминация на веригата по време на репликацията на вирусната РНК. Като допълнителен механизъм, ремдесивир трифосфат също може да инхибира синтеза на вирусна РНК след като се включи в шаблонната

вирусна РНК, в следствие на прочитане от вирусната полимераза, което може да се случи при наличие на по-високи концентрации на нуклеотида. Когато нуклеотидът ремдесивир присъства в шаблона на вирусната РНК, способността за включване на комплиментарния естествен нуклеотид е компрометирана, с което се инхибира синтеза на вирусната РНК.

Антивирусно действие

Ремдесивир проявява действие *in vitro* срещу клиничен изолат на SARS-CoV-2 в основни епителни клетки в дихателни пътища при хора с 50% ефективна концентрация (EC₅₀) 9,9 nM след 48 часа лечение. Ремдесивир инхибира репликацията на SARS-CoV-2 в непрекъснати клетъчни линии от човешки белодробни епителни клетки Calu-3 със стойност на EC₅₀ от 280 nM след 72 часа лечение. Стойностите на EC₅₀ на ремдесивир срещу SARS-CoV-2 във Vero клетки са 137 nM 24 часа и 750 nM 48 часа след лечението. Антивирусното действие на ремдесивир се антагонизира от хлорохинов фосфат по дозо-зависим начин, когато двете лекарства се инкубират едновременно при клинично значими концентрации в HEp-2 клетки, инфектирани с респираторен синцитиален вирус (RSV). При повишаващи се концентрации на хлорохинов фосфат се наблюдават по-високи стойности на EC₅₀ на ремдесивир. Повишените концентрации на хлорохинов фосфат намаляват образуването на ремдесивир трифосфат в нормални човешки бронхиални епителни клетки.

Резистентност

При определянето на профила на резистентност към ремдесивир в клетъчна култура с използване на CoV при гризачи – вирус на миши хепатит, са идентифицирани 2 субституции (F476L и V553L) във вирусната РНК-зависима РНК полимераза в остатъци, запазени при всички CoV, които определят 5,6 пъти намалена чувствителност към ремдесивир. Въвеждането на съответстващите субституции (F480L и V557L) в SARS-CoV водят до 6 пъти намалена чувствителност в клетъчна култура с ремдесивир и патогенеза с атенюирана SARS-CoV в модел при мишки.

Развитието на резистентност на SARS-CoV-2 към ремдесивир в клетъчна култура не е оценено понастоящем. Липсват клинични данни за развитието на резистентност на SARS-CoV-2 към ремдесивир.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични изпитвания при пациенти с COVID-19

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

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване оценява ремдесивир 200 mg веднъж дневно за 1 ден, последван от ремдесивир 100 mg веднъж дневно до 9 дни (за общо до 10 дни лечение, прилагано интравенозно) при хоспитализирани възрастни пациенти с COVID-19 и доказателства за засягане на долните дихателни пътища. В изпитването са включени 1 062 хоспитализирани пациенти: 159 (15%) от пациентите са с леко/умерено тежко заболяване (15% в двете терапевтични групи) и 903 (85%) от пациентите са с тежко заболяване (85% в двете терапевтични групи). Леко/умерено тежко заболяване се дефинира като SpO₂ > 94% и дихателна честота < 24 вдишвания/минута без допълнителен кислород; тежко заболяване се дефинира като SpO₂ ≤ 94% при дишане на стаен въздух, дихателна честота ≥ 24 вдишвания/мин. и необходимост от кислород или необходимост от механична вентилация. Общо 285 пациенти (26,8%) (n = 131 получават ремдесивир) са на механична вентилация/екстракорпорална мембранна оксигенация (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ЕСМО). Пациентите са рандомизирани 1:1, стратифицирани по тежест на заболяването при включването, да получават ремдесивир (n = 541) или плацебо (n = 521) плюс стандартни грижи.

Средна възраст на изходно ниво е 59 години и 36% от пациентите са на възраст 65 или повече години. Шестдесет и четири процента са от мъжки пол, 53% са от бялата раса, 21% са чернокожи и 13% са от азиатски произход. Най-честите съпътстващи заболявания са

хипертония (51%), затлъстяване (45%) и захарен диабет тип 2 (31%); разпределението на съпътстващите заболявания е сходно между двете групи на лечение.

Приблизително 38,4% (208/541) от пациентите получават 10-дневен курс на лечение с ремдесивир.

Първичната клинична крайна точка е времето до възстановяване в рамките на 29 дни след рандомизиране, дефинирано или като изписани от болницата (със или без ограничаване на активността и със или без изисквания за кислород в домашни условия), или хоспитализирани, но без необходимост от допълнителен кислород и вече без нужда от постоянни медицински грижи. Медианата на времето до възстановяване е 10 дни в групата на ремдесивир в сравнение с 15 дни в групата на плацебо (съотношение на степен на възстановяване 1,29; [95% CI 1,12 до 1,49], $p < 0,001$).

Не е наблюдавана разлика във времето до възстановяване в стратата на пациентите с леко до умерено тежко заболяване при включването ($n = 159$). Медианата на времето до възстановяване е 5 дни в групата на ремдесивир и 7 дни в тази на плацебо (съотношение на степен на възстановяване 1,10; [95% CI от 0,8 до 1,53]); шансът за подобрене по ординалната скала в групата на ремдесивир на ден 15 при сравнение с групата на плацебо е, както следва: съотношение на шансовете – 1,2; [95% CI от 0,7 до 2,2, $p = 0,562$].

Сред пациентите с тежко заболяване при включването ($n = 903$) медианата на времето до възстановяване е 12 дни в групата на ремдесивир в сравнение с 19 дни в групата на плацебо (съотношение на степен на възстановяване, 1,34; [95% CI от 1,14 до 1,58]; $p < 0,001$); шансът за подобрене по ординалната скала в групата на ремдесивир на ден 15 в сравнение с групата на плацебо е, както следва: съотношение на шансовете – 1,6; [95% CI от 1,3 до 2,0].

Като цяло, шансовете за подобрене по ординалната скала е по-висока в групата на ремдесивир на ден 15 в сравнение с групата на плацебо (съотношение на шансовете – 1,6; [95% CI от 1,3 до 1,9], $p < 0,001$).

29-дневната смъртност в общата популация е 11,6% за групата на ремдесивир спрямо 15,4% за групата на плацебо (коефициент на риска 0,73 [95% CI 0,52, 1,03], $p = 0,07$). В таблица 3 е представен *post-hoc* анализ на 29-дневната смъртност по ординална скала.

Таблица 3: Резултати за 29-дневната смъртност по ординална скала^a на изходното ниво – проучване NIAID ACTT-1

	Ординален скор на изходното ниво			
	5		6	
	Изискващи кислород с нисък поток		Изискващи кислород с висок поток или неинвазивна механична вентилация	
	Ремдесивир (N = 232)	Плацебо (N = 203)	Ремдесивир (N = 95)	Плацебо (N = 98)
29-дневна смъртност	4,1	12,8	21,8	20,6
Коефициент на риск^b (95% CI)	0,30 (0,14, 0,64)		1,02 (0,54, 1,91)	

^a Не е предварително определен анализ.

^b Коефициентите на риск за подгрупите на изходния ординален скор са получени чрез използване на нестратифицирани модели на Cox за пропорционалност на риска.

Проучване GS-US-540-5773 при пациенти с тежък COVID-19

Рандомизирано, открито, многоцентрово клинично изпитване (проучване 5773) при пациенти на възраст най-малко 12 години с потвърдена инфекция със SARS-CoV-2, кислородна сатурация $\leq 94\%$ при стаен въздух и рентгенологични доказателства за пневмония сравнява 200 пациенти, получаващи ремдесивир за 5 дни, със 197 пациенти, които получават ремдесивир за

10 дни. Всички пациенти получават 200 mg ремдесивир на ден 1 и 100 mg веднъж дневно на следващите дни плюс стандартни грижи. Първичната крайна точка е клиничният статус на ден 14, оценен по 7-точкова ординална скала, варираща от изписване от болница до повишаване на нивата на доставяния кислород и поддържане чрез изкуствена вентилация, до смърт.

Шансовете за подобрене на ден 14 за пациентите, рандомизирани на 10-дневен курс с ремдесивир, в сравнение с тези, рандомизирани на 5-дневен курс, е 0,67 (съотношение на шансовете); [95% CI от 0,46 до 0,98]. В това проучване са наблюдавани статистически значими дисбаланси в изходното клинично състояние. След коригиране за междугруповите разлики на изходното ниво шансовете за подобрене на ден 14 е 0,75 (съотношение на шансовете); [95% CI от 0,51 до 1,12]. В допълнение към това, няма статистически значими разлики в степените на възстановяване или честотата на смъртност в групите на 5-дневен и 10-дневен курс след коригиране за междугруповите разлики на изходното ниво. 28-дневната смъртност поради всякакви причини е 12% спрямо 14% съответно в групите с 5- и 10-дневен курс на лечение.

QT интервал

Настоящите неклинични и клинични данни не предполагат риск от удължаване на QT интервала, но удължаването на QT интервала не е напълно оценено при хора.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ремдесивир в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 и 5.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на ремдесивир са проучени при здрави доброволци. Липсват фармакокинетични данни от пациенти с COVID-19.

Абсорбция

Фармакокинетичните свойства на ремдесивир и преобладаващия циркулиращ метаболит GS-441524 са оценени при здрави възрастни участници. След интравенозно приложение на ремдесивир по схема на прилагане при възрастни пиковата плазмена концентрация се наблюдава в края на инфузията, независимо от дозовото ниво, като тя бързо намалява след това с полуживот от приблизително 1 час. Пиковите плазмени концентрации на GS-441524 се наблюдават 1,5 до 2,0 часа след започване на 30-минутна инфузия.

Разпределение

Ремдесивир е приблизително 93% свързан с човешките плазмени протеини (*ex-vivo* данни), като свободната фракция варира от 6,4% до 7,4%. Свързването е независимо от концентрацията на лекарството в рамките на диапазона от 1 до 10 μM , без данни за насищане на свързването на ремдесивир. След единична доза 150 mg [^{14}C]-ремдесивир при здрави доброволци съотношението кръв/плазма на ^{14}C -радиоактивност е приблизително 0,68 след 15 минути от началото на инфузията, като се повишава с течение на времето, достигайки съотношение 1,0 на 5-тия час, което показва диференциално разпределение на ремдесивир и неговите метаболити в плазмата или клетъчните компоненти на кръвта.

Биотрансформация

Ремдесивир се метаболизира екстензивно до фармакологично активния аналог на нуклеозид трифосфат GS-443902 (образуван вътреклетъчно). Пътят на метаболитно активиране включва хидролиза чрез естерази, което води до образуване на междинния метаболит GS-704277. При разцепване на фосфорамидат, последвано от фосфорилиране, се образува активният метаболит – GS-443902. Дефосфорилирането на всички фосфорилирани метаболити може да доведе до образуване на нуклеозидния метаболит GS-441524, който не се рефосфорилира ефективно. Проучването за баланс на масите при хора също така показва присъствието на неидентифициран понастоящем основен метаболит (M27) в плазмата.

Елиминиране

След еднократна 150 mg интравенозна доза [¹⁴C]-ремдесивир средното общо възстановяване на дозата е 92%, включващо съответно приблизително 74% и 18% възстановяване в урината и фецеса. По-голямата част от дозата ремдесивир, възстановена в урината, е GS-441524 (49%), докато 10% се възстановява като ремдесивир. Тези данни сочат, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране за GS-441524. Медианата на терминалния полуживот на ремдесивир и GS-441524 е съответно приблизително 1 и 27 часа.

Други специални популации

Пол, раса и възраст

Фармакокинетичните разлики за пол, раса и възраст не са оценени.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката при педиатрични пациенти не е оценена.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ремдесивир и GS-441524 при бъбречно увреждане не е оценена. Ремдесивир не се елиминира непроменен в урината до някаква значителна степен, но неговият основен метаболит GS-441524 се елиминира чрез бъбреците и нивата на метаболита в плазма може теоретично да се повишат при пациентите с нарушена бъбречна функция. Помощното вещество сулфобутилбетадекс натрий се елиминира чрез бъбреците и се кумулира при пациентите с намалена бъбречна функция. Veklury не трябва да се използва при пациенти с eGFR < 30 ml/min.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ремдесивир и GS-441524 при чернодробно увреждане не е оценена. Ролята на черния дроб в метаболизма на ремдесивир не е известна.

Взаимодействия

Потенциалът за взаимодействие на ремдесивир като вещество, повлияно при взаимодействие от типа лекарство-лекарство не е проучена по отношение на инхибирането на хидролизата (естерази). Рискът от клинично значимо взаимодействие не е известен.

Ремдесивир инхибира CYP3A4 *in vitro* (вж. точка 4.5). При физиологично значими концентрации (стационарно състояние) ремдесивир или неговите метаболити GS-441524 и GS-704277 не инхибират CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 *in vitro*. Ремдесивир може обаче преходно да инхибира CYP2B6, 2C8, 2C9 и 2D6 на първия ден от приложението. Клиничната значимост на това инхибиране не е проучена. Потенциалът за времево-зависимо инхибиране на CYP450 изоензимите от ремдесивир не е проучен.

Ремдесивир индуцира CYP1A2 и потенциално CYP3A4, но не и CYP2B6 *in vitro* (вж. точка 4.5).

In vitro данните не показват клинично значимо инхибиране на UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 или 2B7 от ремдесивир или неговите метаболити GS-441524 и GS-704277.

Ремдесивир инхибира OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* (вж. точка 4.5). Липсват данни за инхибиране на OAT1, OAT3 или OCT2 от ремдесивир.

При физиологично значими концентрации ремдесивир и неговите метаболити не инхибират P-gp и BCRP *in vitro*.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

След интравенозно приложение (бавен болус) на ремдесивир при маймуни резус и плъхове се наблюдава тежка бъбречна токсичност след кратка продължителност на лечението. При мъжки маймуни резус при дозови нива 5, 10 и 20 mg/kg/ден за 7 дни се наблюдават при всички дозови нива повишен среден уреен азот и повишен среден креатинин, бъбречна тубулна атрофия, базофилия и цилиндри, както и непредвидена смърт на едно животно при дозовото ниво 20 mg/kg/ден. При плъхове дозови нива > 3 mg/kg/ден за период до 4 седмици водят до находки, сочещи за бъбречно увреждане и/или дисфункция. Системните експозиции (AUC) на преобладаващия циркулиращ метаболит на ремдесивир (GS-441524) са 0,1 пъти (при маймуни при 5 mg/kg/ден) и 0,3 пъти (при плъхове при 3 mg/kg/ден) експозицията при хора след интравенозно приложение при препоръчителната доза при хора (recommended human dose, RHD). Доказано е присъствието на неидентифициран основен метаболит (M27) в човешка плазма (вж. точка 5.2). Експозицията на M27 при маймуни резус и плъхове не е известна. Поради това проучванията при животни не предоставят информация относно потенциалните рискове, свързани с този метаболит.

Канцерогенеза

Не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на ремдесивир.

Мутагенеза

Ремдесивир не е генотоксичен при серия от тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации с използване на човешки лимфоцити в периферна кръв и *in vivo* микронуклеус тест при плъхове.

Репродуктивна токсичност

При женски плъхове е наблюдавано намаляване на corpora lutea, броя на местата на имплантиране и жизнеспособните ембриони при приложение на ремдесивир интравенозно ежедневно при системно токсична доза (10 mg/kg/ден) 14 дни преди чифтосване и по време на зачеване; експозициите на преобладаващия циркулиращ метаболит (GS-441524) са 1,3 пъти експозицията при хора при RHD. Не са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни функции (чифтосване, фертилитет и зачеване) при това дозово ниво.

При плъхове и зайци ремдесивир не показва нежелани ефекти върху ембриофеталното развитие, когато се прилага при бременни животни при системни експозиции (AUC) на преобладаващия циркулиращ метаболит на ремдесивир (GS-441524), които са 4 пъти експозицията при хора при RHD.

При плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху пре- и постнаталното развитие при системни експозиции (AUC) на преобладаващия циркулиращ метаболит на ремдесивир (GS-441524), които са сходни с експозицията при хора при RHD.

Не е известно дали активният нуклеозиден аналог трифосфатен GS-443902 и неидентифицираният основен метаболит M27 при хора се образуват при плъхове и зайци. Поради това проучванията на репродуктивната токсичност може да не предоставят информация за потенциалния риск, свързан с тези метаболити.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сулфобутилбетадекс натрий
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН) (E507)
Натриев хидроксид (за коригиране на рН) (E524)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарствени продукти в същата специално определена система, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

Реконституиран и разреден инфузионен разтвор

Съхранявайте разредения ремдесивир инфузионен разтвор до 24 часа под 25°C или 48 часа в хладилник (2°C – 8°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I, еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка.

Опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пригответе инфузионния разтвор при асептични условия и в деня на приложението. Ремдесивир трябва да се проверява визуално за наличие на частици и промяна на цвета, когато това е възможно с оглед на контейнера и разтвора. Ако бъде забелязана някоя от тези промени, този разтвор трябва да се изхвърли и да се приготви пресен разтвор.

Ремдесивир трябва да се реконституира с 19 ml стерилна вода за инжекции и да се разреди в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), преди да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 до 120 минути.

Приготвяне на ремдесивир инфузионен разтвор

Разтваряне

Извадете необходимия брой флакони за еднократна употреба от мястото на съхранение. За всеки флакон:

- Реконституирайте асептично ремдесивир прах за концентрат за инфузионен разтвор, като добавите 19 ml стерилна вода за инжекции с помощта на спринцовка с подходящ обем и размер на иглата към флакона.
 - Изхвърлете флакона, ако няма вакуум и стерилната вода за инжекции не се изтегли във флакона.
- Използвайте само **стерилна вода** за инжекции за реконституиране на ремдесивир прах.

- Незабавно разклатете флакона за 30 секунди.
- Оставете съдържанието във флакона в покой за 2 до 3 минути. Трябва да се получи бистър разтвор.
- Ако съдържанието на флакона не е напълно разтворено, разклатете отново флакона за 30 секунди и оставете съдържанието в покой за 2 до 3 минути. Повтаряйте тази процедура според необходимостта, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно.
- Проверете флакона, за да се уверите, че запушалката е без дефекти и в разтвора няма частици.
- Разрежете незабавно след разтваряне.

Разреждане

Трябва да се обръща специално внимание за предотвратяване на случайно микробно замърсяване. Тъй като в продукта няма консервант или бактериостатично средство, трябва да се използва асептична техника при приготвянето на крайния парентерален разтвор. Препоръчва прилагане незабавно след приготвяне, когато това е възможно.

- Като използвате таблица 4, определете обема на инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), който да се изтегли от инфузионния сак.

Таблица 4: Указания за препоръчително разреждане – реконституиран ремдесивир прах за концентрат за инфузионен разтвор

Доза ремдесивир	Обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в инфузионния сак, който да се използва	Обем, който да се изтегли и изхвърли от инфузионния сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	Необходим обем реконституиран ремдесивир
200 mg (2 флакона)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 флакон)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

ЗАБЕЛЕЖКА: 100 ml трябва да се използва само при пациенти със строга рестрикция по отношение на течностите, напр. с ОРДС или бъбречна недостатъчност.

- Изтеглете и изхвърлете необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml от сака, както е посочено в таблица 4, като използвате спринцовка с подходящ обем и размер на иглата.
- Изтеглете необходимия обем от реконституирания ремдесивир, като използвате спринцовка с подходящ обем, както е посочено в таблица 4. Изхвърлете неизползваната част, оставаща във флакона с ремдесивир.
- Прехвърлете необходимия обем от реконституирания ремдесивир в избрания инфузионен сак.
- Внимателно обърнете сака 20 пъти за смесване на разтвора в сака. Да не се разклаща.
- Приготвеният разтвор е стабилен за 24 часа при стайна температура (20 °C до 25 °C) или за 48 часа в хладилник при (2 °C до 8 °C).

След завършване на инфузията промийте с поне 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1459/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 Юли 2020 г.

Дата на последно подновяване: 24 Юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДА**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- E. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДА

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Е. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а (4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се разбере антивирусната активност на ремдесивир при разпространените понастоящем (B.1.1.7; B.1.135; B.1.1.28, B1.617 и P.1) и при бъдещи варианти на вируса, които представляват интерес, както и при клинични изолати със субституции P323L, A97V и A547V в RdRp, а също така и профила на генотипна и фенотипна резистентност на ремдесивир, ПРУ трябва да подаде пълен вирусологичен доклад.	Декември 2021 г. Междинни доклади: юни 2021 г. Междинни доклади: юли 2021 г. Междинни доклади: септември 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА НА ФЛАКОНА (ПРАХ ЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Veklury 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
ремдесивир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg ремдесивир (5 mg/ml след разтваряне).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа сулфобутилбетадекс натрий, хлороводородна киселина и натриев хидроксид, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1459/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Да се включи QR код www.veklury.eu

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (ПРАХ ЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Veklury 100 mg прах за концентрат
ремдесивир
За i.v. приложение след разтваряне и разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 mg/ml след разтваряне

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Veklury 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор ремдесивир (remdesivir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Veklury и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Veklury
3. Как се прилага Veklury
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Veklury
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Veklury и за какво се използва

Активното вещество във Veklury е ремдесивир. Това е антивирусно лекарство, използвано за лечение на COVID-19.

COVID-19 се причинява от вирус, наречен коронавирус. Veklury спира образуването на вирусни частици в клетките и това спира разпространението на вируса в организма. Това може да помогне на организма Ви да се пребори с вирусната инфекция и да подпомогне по-бързото възстановяване.

Veklury ще се прилага при хора с COVID-19. То е подходящо при възрастни и юноши на възраст от 12 до по-малко от 18 години и тегло 40 kg или повече. То ще се прилага само при пациенти, които имат пневмония и се нуждаят от подаване на допълнителен кислород за подпомагане на дишането, но не са на изкуствено обдишване (при което се използват механични средства за подпомагане или заместване на спонтанното дишане).

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Veklury

Veklury обикновено няма да Ви бъде приложен:

- ако сте алергични към ремдесивир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, ако това се отнася за Вас.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да започне приложението на Veklury:

- **ако имате проблеми с черния дроб.** При някои хора се наблюдават повишени чернодробни ензими при приложение на Veklury. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания преди започване на лечението, за да установи дали то може да Ви бъде прилагано безопасно.
- **ако имате проблеми с бъбреците.** При някои хора с тежки бъбречни проблеми може да не се прилага това лекарство. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери дали то може да Ви бъде прилагано безопасно.

Реакции след инфузията

Veklury може да предизвика алергични реакции след и по време на вливането, включително анафилактични реакции (внезапни животозастрашаващи алергични реакции). Алергични реакции се наблюдават рядко. Не може да бъде направена оценка на честотата на анафилактични реакции от наличните данни. Симптомите може да включват:

- Промени на кръвното налягане или сърдечната честота
- Ниско ниво на кислород в кръвта
- Висока температура
- Задух, хрипове
- Подуване на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем)
- Обрив
- Гадене
- Повръщане
- Изпотяване
- Треперене

→ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно**, ако забележите някой от тези реакции.

Кръвни изследвания преди и по време на лечението

Ако Ви е предписан Veklury, ще Ви бъдат направени кръвни изследвания преди започване на лечението. На пациентите, лекувани с Veklury, ще се правят кръвни изследвания по време на лечението, според определеното от полагащите грижи медицински специалисти. Тези изследвания са за установяване на бъбречни или чернодробни проблеми, както и колко бързо се съсирва кръвта Ви. Приложението на Veklury ще бъде спряно, ако по време на лечението се наблюдават признаци на увреждане на бъбреците или черния дроб при Вас. Вижте точка 4 (*Възможни нежелани реакции*).

Деца и юноши

Veklury не трябва да се прилага при деца под 12 години и на деца с тегло под 40 kg. Няма достатъчно информация, за да се прилага при тези деца.

Други лекарства и Veklury

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра за всякакви други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали.

Не приемайте хлорохин или хидроксихлорохин по същото време като Veklury.

Определени лекарства, напр. мидазолам или питавастатин, трябва да се приемат поне 2 часа след Veklury, тъй като Veklury може да окаже влияние върху техния начин на действие.

Veklury може да окаже влияние върху начина, по който действат определени лекарства (напр. теофилин или мидазолам).

Определени лекарства (напр. рифампицин) могат да окажат влияние върху начина, по който действат Veklury.

→ Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства

Бременност и кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или има вероятност да сте бременна. Липсва достатъчно информация, за да е сигурно, че употребата на Veklury е безопасна по време на бременност. Veklury ще се прилага само ако потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалните рискове за майката и нероденото дете. **Трябва да използвате ефективна контрацепция, докато получавате лечение с Veklury.**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите. Все още не е установено дали Veklury или COVID-19 вируса преминава в кърмата, както и какви може да са ефектите върху бебето или образуването на кърма. Вашият лекар ще помогне във вземането на решение дали да продължите да кърмите, или да започнете лечение с Veklury. Трябва да се обмислят потенциалните ползи от лечението за Вас в сравнение със здравните ползи и рискове от кърменето за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Veklury да има някакъв ефект върху способността Ви за шофиране.

Veklury съдържа циклодекстрин

Това лекарство съдържа 3 g сулфобутилбетадекс натрий във всяка доза 100 mg Veklury (6 g в началната доза). Тази съставка е един *циклодекстрин*, вид *емулгатор*, който помага на лекарството да се разпространява в тялото.

3. Как се прилага Veklury

Veklury ще Ви бъде прилаган от медицинска сестра или лекар като вливане във вена (*интравенозна инфузия*), продължаващо от 30 до 120 минути, веднъж дневно. Ще бъдете внимателно проследявани по време на лечението.

Препоръчителната доза е:

- единична начална доза 200 mg на ден 1
- след това дневни дози 100 mg, като се започне на ден 2.

Veklury ще Ви бъде прилаган всеки ден **за поне 5 дни**. Вашият лекар може да удължи лечението до общо 10 дни.

Вижте *Указания за медицинските специалисти*, в които са предоставени подробности как се прилага Veklury като инфузия.

Ако Ви е приложен повече или по-малко Veklury от необходимото

Тъй като Veklury се прилага само от медицински специалист, няма вероятност да Ви бъде приложено повече или по-малко от лекарството. Ако Ви е приложена допълнителна доза или е пропусната доза, **трябва незабавно да кажете на Вашата медицинска сестра или лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежеланите реакции може да са или да станат сериозни:

Редки

(могат да засегнат до 1 на 1000 пациенти)

- Алергични реакции след и по време на инфузия. Симптомите може да включват:
 - Промени в кръвното налягане или сърдечната честота
 - Ниско ниво на кислород в кръвта
 - Висока температура
 - Задух, хрипове
 - Подуване на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем)
 - Обрив
 - Гадене
 - Повръщане
 - Изпотяване
 - Треперене

С неизвестна честота

(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Анафилактични реакции (внезапни животозастрашаващи алергични реакции)
Симптомите са същите като при алергични реакции, но реакцията е по-тежка и изисква незабавни медицински грижи.

Незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от тези реакции.

Други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)

- Кръвните изследвания може да показват повишение на чернодробни ензими, наречени *трансаминази*.
- Кръвните изследвания може да показват удължаване на времето за съсирване на кръвта.

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- Главоболие
- Гадене
- Обрив

Съобщаване на нежелани реакции

Ако забележите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Veklury

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и на картонената опаковка след "EXP" и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

- **Преди употреба** този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
- **След реконституиране** Veklury трябва да се разреди и използва незабавно.

- **След разреждане** Veklury трябва да се използва незабавно. Ако е необходимо, саковете с разреден разтвор могат да се съхраняват до 24 часа при температура под 25 °С или до 48 часа в хладилник. Да не се допуска по-дълъг от 48 часа интервал между разреждането и приложението.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Veklury

- **Активно вещество:** ремдесивир. Всеки флакон съдържа 100 mg.
- **Други съставки:** сулфобутилбетадекс натрий; хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Veklury и какво съдържа опаковката

Veklury 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор е бял, почти бял до жълт прах, който трябва да се разтвори и след това да се разреди с разтвор на натриев хлорид преди приложение чрез интравенозно вливане. Доставя се в прозрачен стъклен флакон за еднократна употреба.

Veklury се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Τοва лекаρство ε ραζρешενο ζα υποτρεβα πο τ. нар. схама „ραζρешаване под υσλουε“. Τοва οζναχαва, че ζα лекаρството се οχακват доπълнителни данни.

Ευροпейската αγενция πο лекаρствата ще ιζβършва πρεγлед на новата ινφορμαция ζα лекаρството поне веднъζ γοδιшно ι таζι листовка съοветно ще се актуαλιζира.

Други ιζточници на ιнφορμαция

Сканирайте кода по-долу с мобιлно υσтройство, ζа да получите таζι ιнφορμαция на ραζлични езιци.

Да се вκлючи QR код www.veklury.eu

Ποдробна ιнφορμαция ζа τοва лекаρство ε πρδοσταвена на υебсайта на Ευροпейската αγενция πο лекаρствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Таζι листовка ε налιчна на всιчки езιци на ЕС/ΕΙΠ на υебсайта на Ευροпейската αγενция πο лекаρствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти. Вижте кратката характеристика на продукта за допълнителна информация.

Указания за медицинските специалисти

Veklury 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор ремдесивир

Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 100 mg ремдесивир като бял, почти бял до жълт прах за реконституиране и разреждане.

Резюме на лечението

Veklury се използва за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши (на възраст 12 до под 18 години и тегло 40 kg или повече). То ще се дава само на пациенти с пневмония, които се нуждаят от допълнителен кислород (с нисък или висок поток или друго неинвазивно обдишване в началото на лечението).

Veklury трябва да се прилага като интравенозна инфузия в общ обем от 100 ml или 250 ml 0,9% натриев хлорид в продължение на 30 до 120 минути.

Препоръчителната доза е:

- еднократна натоварваща доза от 200 mg на ден 1
- веднъж дневно поддържащи дози от 100 mg, като се започне на ден 2.

Препоръчителният курс на лечение е:

- една инфузия **всеки ден за поне 5 дни**. Лечението може да бъде удължено до общо 10 дни.

Прахът трябва да бъде реконституиран със стерилна вода за инжекции и след това разреден с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) при асептични условия. Приложете разреждения разтвор незабавно.

При всички пациенти трябва да се проверява чернодробната, бъбречната функция и протромбиновото време (PT) преди започване на лечението и по време на лечението съгласно клиничната практика.

Проследявайте пациентите за нежелани реакции по време на и след инфузията. Вижте по-долу за подробности относно съобщаването на нежелани реакции.

Разтворете праха

За всеки флакон за еднократна употреба прахът трябва да бъде реконституиран и след това разреден при асептични условия.

- Добавете 19 ml стерилна вода за инжекции във флакона, като използвате спринцовка с подходящ размер и игла за всеки флакон. При това се получава разтвор 5 mg/ml ремдесивир.
 - Изхвърлете флакона, ако няма вакуум и стерилната вода за инжекции не се изтегли във флакона.
- Използвайте само **стерилна вода** за инжекции за реконституиране на ремдесивир прах.
- Незабавно разклатете флакона за 30 секунди.
- Оставете флакона в покой за 2 до 3 минути. Трябва да се получи бистър разтвор.
- Ако съдържанието на флакона не е напълно разтворено, разклатете отново флакона за 30 секунди и оставете флакона в покой за 2 до 3 минути. Повтаряйте тази процедура според необходимостта, докато съдържанието на флакона се разтвори напълно.

- Проверете флакона, за да се уверите, че запушалката няма дефекти.
- Разтворът трябва да се използва само ако е бистър и не съдържа частици.
- Разредете незабавно след реконституиране.

Разредете концентрата с разтвор на натриев хлорид

Приготвеният Veklury трябва да се разрези с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) при асептични условия.

Като използвате таблица 1, определете количеството разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), което трябва да се изтегли от инфузионния сак.

Таблица 1: Указания за разреждане

Доза	Обем на разтвора в инфузионния сак, който трябва да се използва	Колко разтвор на натриев хлорид да се изтегли и изхвърли от инфузионния сак	Обем на реконституирания Veklury
200 mg (2 флакона)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 флакон)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Забележка: 100 ml инфузия трябва да се използва само при пациенти със строга рестрикция по отношение на течностите.

- Изтеглете и изхвърлете необходимия обем разтвор на натриев хлорид от сака, като използвате спринцовка с подходящ обем и размер на иглата. Вижте таблица 1.
- Изтеглете необходимия обем реконституиран Veklury от флакона, като използвате спринцовка с подходящ обем. Вижте таблица 1.
- Прехвърлете реконституирания Veklury в инфузионния сак.
- Внимателно обърнете сака 20 пъти за смесване на разтвора в сака. Да не се разклаща.
- Приложете разределения разтвор незабавно или възможно най-скоро след приготвяне. Разределеният разтвор е стабилен за 24 часа при стайна температура (20 °C до 25 °C) или за 48 часа в хладилник (2 °C до 8 °C).

Приложете инфузията

- Приложете разределения разтвор в продължение на 30 до 120 минути със скоростта, посочена в таблица 2.
- След завършване на инфузията промийте с поне 30 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Разределеният разтвор не трябва да се прилага едновременно с никакви други лекарства в същата интравенозна система. Съвместимостта на Veklury с интравенозни разтвори и лекарства, различни от натриев хлорид, не е известна.

Таблица 2: Скорост на инфузията

Обем на инфузионния сак	Продължителност на инфузията	Скорост на инфузията
250 ml	30 мин.	8,33 ml/min
	60 мин.	4,17 ml/min
	120 мин.	2,08 ml/min
100 ml	30 мин.	3,33 ml/min
	60 мин.	1,67 ml/min
	120 мин.	0,83 ml/min

Проследяване и съобщаване за нежелани реакции

- Проследявайте пациентите за нежелани реакции по време и след инфузията.
- Съобщавайте нежелани реакции чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

Безопасно съхранение на Veklury

- **Преди употреба** този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху флаконите/картонените опаковки след „Годен до:“ и „EXP“.
- Veklury прах изглежда бял, почти бял до жълт. Цветът не оказва влияние върху стабилността на продукта.
- **След реконституиране** Veklury трябва да се разрежда и използва незабавно.
- **След разреждане** Veklury трябва да се приложи незабавно. Ако е необходимо, саковете с разреден разтвор могат да се съхраняват до 24 часа при температура (20 °C до 25 °C) или до 48 часа в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се допуска изтичане на повече от 48 часа между разреждането и приложението.

Не използвайте повторно и не съхранявайте останал неизползван Veklury прах, реконституиран разтвор или разреден разтвор.

Информация на други езици

- Сканирайте кода по-долу с мобилно устройство, за да получите информацията на различни езици.

Да се включи QR код www.veklury.eu

Дата на последно преразглеждане на листовката .