

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veklury 100 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di remdesivir.
Ogni mL di concentrato contiene 5 mg di remdesivir.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 6 g di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Soluzione concentrata a base acquosa trasparente, da incolore a gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Il dosaggio raccomandato di remdesivir nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg è:

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

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

Non deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (IM).

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

Tabella 1. Velocità d'infusione raccomandata – per remdesivir concentrato per soluzione per infusione diluito

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche, sono state osservate durante e in seguito alla somministrazione di remdesivir. Segni e sintomi possono includere ipotensione, ipertensione, tachicardia, bradicardia, ipossia, ipertensione, dispnea, respiro sibilante, angioedema, eruzione cutanea, nausea, vomito, diaforesi e brividi. Velocità di infusione più basse, con un tempo di infusione massimo fino a 120 minuti, possono essere prese in considerazione per prevenire potenzialmente tali segni e sintomi. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente rilevante, interrompere immediatamente la somministrazione di remdesivir e avviare un trattamento appropriato.

Aumento delle transaminasi

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

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

Compromissione renale

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

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

Eccipienti

Remdesivir contiene solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, che viene escreto dai reni e tende ad accumularsi nei pazienti con ridotta attività renale, il che potrebbe influire negativamente sulla funzionalità renale. Pertanto, remdesivir non deve essere usato nei pazienti con eGFR < 30 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Effetti di altri medicinali su remdesivir

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

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

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

Effetti di remdesivir su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	ipersensibilità
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune	transaminasi aumentate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	eruzione cutanea
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Raro	reazione correlata all'infusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In studi su volontari sani, l'aumento di ALT, di aspartato aminotransferasi (AST) o di entrambe in soggetti che hanno ricevuto remdesivir era di grado 1 (10%) o di grado 2 (4%). In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (NIAID ACTT-1) in pazienti con COVID-19, l'incidenza di eventi avversi non gravi di grado ≥ 3 con aumento dei livelli delle aminotransferasi, incluse AST, ALT o entrambe, era del 4% nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al 6% nei pazienti che hanno ricevuto il placebo. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5773) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 severa che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=200) o 10 giorni (n=197), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado ($\geq 1,25$ x limite superiore della norma [ULN]) con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 40% e nel 42% dei pazienti trattati con remdesivir. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ x ULN) con AST e ALT aumentate si sono verificate entrambe nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5774) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 moderata che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=191) o 10 giorni (n=193) rispetto allo standard di cura (n=200), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 32% e 33% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 33% e nel 39% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 con AST e ALT aumentate si sono verificate rispettivamente nel 2% e nel 3% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 6% e nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, altri antivirali, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Remdesivir trifosfato agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale.

Attività antivirale

Remdesivir ha mostrato un'attività *in vitro* contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano con una concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) pari a 9,9 nM dopo 48 ore di trattamento. L'EC₅₀ di remdesivir rispetto al SARS-CoV-2 nelle cellule Vero è stata pari a 137 nM e 750 nM rispettivamente 24 e 48 ore dopo il trattamento. L'attività antivirale di remdesivir è stata antagonizzata dalla cloroquina fosfato in maniera dose-dipendente quando i due farmaci sono stati co-incubati a concentrazioni clinicamente rilevanti in cellule HEP-2 infette da virus respiratorio sinciziale (RSV). Valori maggiori di EC₅₀ di remdesivir sono stati osservati con l'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato. L'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato ha ridotto la formazione di remdesivir trifosfato in cellule epiteliali bronchiali umane normali.

Resistenza

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti con COVID-19

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

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ha valutato 200 mg di remdesivir una volta al giorno per 1 giorno seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno fino a un massimo di 9 giorni (per un totale massimo di 10 giorni di terapia per via endovenosa) in pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 ed evidenza di coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. Lo studio ha arruolato 1.063 pazienti ospedalizzati: 120 (11,3%) pazienti con malattia lieve/moderata (definita da SpO₂ > 94% e frequenza respiratoria < 24 respiri/min senza ossigenoterapia supplementare) e 943 (88,7%) pazienti con malattia severa (definita da SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente o frequenza respiratoria ≥ 24 respiri/min e richiedenti ossigenoterapia supplementare o supporto ventilatorio). I pazienti, stratificati in base alla severità della malattia al momento dell'arruolamento, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere remdesivir (n=541) o placebo (n=522), in aggiunta allo standard di cura.

L'età media al basale era di 59 anni e il 36% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni. I pazienti erano per il 64% di sesso maschile, per il 53% bianchi, per il 21% neri e per il 13% asiatici. Le comorbidità più comuni erano ipertensione (49,6%), obesità (37,0%), diabete mellito di tipo 2 (29,7%) e malattia coronarica (11,6%).

Circa il 33% (180/541) dei pazienti ha ricevuto un ciclo di trattamento di 10 giorni con remdesivir.

L'endpoint clinico primario era il tempo alla guarigione entro 28 giorni dalla randomizzazione. Sono stati considerati guariti i pazienti dimessi dall'ospedale (con o senza limitazioni dell'attività e con o senza necessità di ossigenoterapia domiciliare) o ancora ricoverati ma che non avevano bisogno di ossigenoterapia supplementare e non necessitavano più di assistenza medica continuativa. In un'analisi condotta dopo aver seguito tutti i pazienti per 14 giorni, il tempo mediano al recupero nella popolazione complessiva è stato di 11 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 15 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,32; [IC al 95% da 1,12 a 1,55]; p < 0,001). L'esito ha mostrato differenze significative tra i due strati. Nello strato con malattia severa, il tempo al recupero è stato di 12 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 18 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,37; [IC al 95% da 1,15 a 1,63]; Tabella 3). Per lo strato con malattia lieve/moderata, il tempo al recupero non ha mostrato differenze tra i due gruppi (5 giorni per remdesivir e placebo).

Tabella 3. Esiti di recupero nello strato con malattia severa da NIAID ACTT-1

	Remdesivir (N=476)	Placebo (N=464)
Giorni al recupero		
Numero di recuperi	282	227
Mediana (IC al 95%)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Rapporto tra tassi di recupero (IC al 95%) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Rapporto tra tassi di recupero calcolato tramite il modello di Cox stratificato. Un rapporto tra tassi di recupero >1 indica un beneficio per remdesivir

Non è stata osservata alcuna differenza in termini di efficacia nei pazienti randomizzati nei primi 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi rispetto ai pazienti che presentavano sintomi da più di 10 giorni.

Il beneficio clinico di remdesivir è stato più marcato nei pazienti che hanno ricevuto ossigenoterapia, ma senza supporto ventilatorio, al Giorno 1 (rapporto tra tassi di recupero 1,47 [IC al 95%, da 1,17 a 1,84]). Per i pazienti che hanno ricevuto ventilazione meccanica o ECMO il Giorno 1, non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di recupero tra i gruppi di trattamento (0,95 [IC al 95%, da 0,64 a 1,42]).

QT

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

Remdesivir è legato per l’88% circa alle proteine plasmatiche umane. Il legame di GS-441524 alle proteine era basso (2%) nel plasma umano. Dopo una singola dose di 150 mg di [¹⁴C]-remdesivir in soggetti sani, il rapporto tra concentrazione plasmatica ed ematica della radioattività del ¹⁴C è stato pari a circa 0,68 a 15 minuti dall’inizio dell’infusione ed è poi aumentato nel tempo arrivando a 1,0 dopo 5 ore, il che indica una distribuzione differenziata di remdesivir e dei suoi metaboliti al plasma e ai componenti cellulari del sangue.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Altre popolazioni speciali

Sesso, razza ed età

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

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici non è stata valutata.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Interazioni

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

In seguito a somministrazione endovenosa (bolo lento) di remdesivir in esemplari di macaco rhesus e ratti, si è verificata tossicità renale severa dopo brevi durate del trattamento. La somministrazione in esemplari maschi di macaco rhesus di dosi di 5, 10 e 20 mg/kg/giorno per 7 giorni ha prodotto, con tutte le dosi, un aumento del valore medio di azoto ureico e della creatinina media, atrofia tubulare renale, basofilia e cilindri urinari, nonché una morte non programmata di un animale alla dose di 20 mg/kg/giorno. La somministrazione nei ratti di dosi >3 mg/kg/giorno per un massimo di 4 settimane ha prodotto esiti indicativi di danno e/o disfunzione renale. Le esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) erano pari a 0,1 volte (nelle scimmie con 5 mg/kg/giorno) e 0,3 volte (nei ratti con 3 mg/kg/giorno) l'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata. È stato rilevato un metabolita maggiore (M27) non identificato nel plasma umano (vedere paragrafo 5.2). L'esposizione a M27 in esemplari di macaco rhesus e ratti è

sconosciuta. Gli studi sugli animali potrebbero pertanto non essere indicativi di potenziali rischi associati a tale metabolita.

Carcinogenesi

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

Mutagenesi

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

Tossicità della riproduzione

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

1 anno

Soluzione per infusione diluita

Conservare remdesivir soluzione per infusione diluito per un massimo di 4 ore a temperatura inferiore a 25°C o 24 ore in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Preparazione di remdesivir soluzione per infusione

Diluizione

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

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

- attendere che il prodotto raggiunga la temperatura ambiente (20°C-25°C);
- ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti e che la soluzione per infusione sia priva di particelle;
- facendo riferimento alla Tabella 4, determinare il volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione;

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

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

- prelevare dalla sacca e gettare via il volume di cloruro di sodio 9 mg/mL necessario in base alla Tabella 4, utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate;
- prelevare il volume necessario di remdesivir concentrato per soluzione per infusione dal flaconcino di remdesivir utilizzando una siringa di dimensioni adeguate in base alla Tabella 4.
 - Tirare indietro lo stantuffo della siringa per riempirla con circa 10 mL di aria;
 - Iniettare l'aria nel flaconcino di remdesivir oltre il livello della soluzione;

- Capovolgere il flaconcino e prelevare con la siringa il volume necessario di remdesivir concentrato per soluzione per infusione. Per prelevare gli ultimi 5 mL di soluzione è necessario applicare una forza maggiore;
- gettare via la soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino di remdesivir;
- trasferire il volume necessario di remdesivir concentrato per soluzione per infusione nella sacca per infusione;
- capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare;
- la soluzione per infusione diluita è stabile per 4 ore a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) o 24 ore in frigorifero (2°C-8°C).

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

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/20/1459/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 3 g di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Il dosaggio raccomandato di remdesivir nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg è:

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

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

Non deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (IM).

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

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

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche

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

un tempo di infusione massimo fino a 120 minuti, possono essere prese in considerazione per prevenire potenzialmente tali segni e sintomi. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente rilevante, interrompere immediatamente la somministrazione di remdesivir e avviare un trattamento appropriato.

Aumento delle transaminasi

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

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

Compromissione renale

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

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

Eccipienti

Remdesivir contiene solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, che viene escreto dai reni e tende ad accumularsi nei pazienti con ridotta attività renale, il che potrebbe influire negativamente sulla funzionalità renale. Pertanto, remdesivir non deve essere usato nei pazienti con eGFR < 30 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Effetti di altri medicinali su remdesivir

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

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

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

Effetti di remdesivir su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	ipersensibilità
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune	transaminasi aumentate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	eruzione cutanea
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Raro	reazione correlata all'infusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In studi su volontari sani, l'aumento di ALT, di aspartato aminotransferasi (AST) o di entrambe in soggetti che hanno ricevuto remdesivir era di grado 1 (10%) o di grado 2 (4%). In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (NIAID ACTT-1) in pazienti con COVID-19, l'incidenza di eventi avversi non gravi di grado ≥ 3 con aumento dei livelli delle aminotransferasi, incluse AST, ALT o entrambe, era del 4% nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al 6% nei pazienti che hanno ricevuto il placebo. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5773) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 severa che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=200) o 10 giorni (n=197), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado ($\geq 1,25$ x limite superiore della norma [ULN]) con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 40% e 42% dei pazienti trattati con remdesivir. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ x ULN) con AST e ALT aumentate si sono verificate entrambe nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in

aperto (studio GS-US-540-5774) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 moderata che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=191) o 10 giorni (n=193) rispetto allo standard di cura (n=200), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 32% e 33% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 33% e nel 39% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 con AST e ALT aumentate si sono verificate rispettivamente nel 2% e nel 3% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 6% e nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, altri antivirali, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Remdesivir trifosfato agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale.

Attività antivirale

Remdesivir ha mostrato un'attività *in vitro* contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano con una concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) pari a 9,9 nM dopo 48 ore di trattamento. L'EC₅₀ di remdesivir rispetto al SARS-CoV-2 nelle cellule Vero è stata pari a 137 nM e 750 nM rispettivamente 24 e 48 ore dopo il trattamento. L'attività antivirale di remdesivir è stata antagonizzata dalla cloroquina fosfato in maniera dose-dipendente quando i due farmaci sono stati co-incubati a concentrazioni clinicamente rilevanti in cellule HEp-2 infette da virus respiratorio sinciziale (RSV). Valori maggiori di EC₅₀ di remdesivir sono stati osservati con l'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato. L'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato ha ridotto la formazione di remdesivir trifosfato in cellule epiteliali bronchiali umane normali.

Resistenza

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

corrispondenti (F480L e V557L) nel SARS-CoV ha ridotto la sensibilità alla coltura cellulare di remdesivir di 6 volte e attenuato la patogenesi del SARS-CoV in un modello murino.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti con COVID-19

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

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ha valutato 200 mg di remdesivir una volta al giorno per 1 giorno seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno fino a un massimo di 9 giorni (per un totale massimo di 10 giorni di terapia per via endovenosa) in pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 ed evidenza di coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. Lo studio ha arruolato 1.063 pazienti ospedalizzati: 120 (11,3%) pazienti con malattia lieve/moderata (definita da SpO₂ > 94% e frequenza respiratoria < 24 respiri/min senza ossigenoterapia supplementare) e 943 (88,7%) pazienti con malattia severa (definita da SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente o frequenza respiratoria ≥ 24 respiri/min e richiedenti ossigenoterapia supplementare o supporto ventilatorio). I pazienti, stratificati in base alla severità della malattia al momento dell'arruolamento, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere remdesivir (n=541) o placebo (n=522), in aggiunta allo standard di cura terapia standard.

L'età media al basale era di 59 anni e il 36% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni. I pazienti erano per il 64% di sesso maschile, per il 53% bianchi, per il 21% neri e per il 13% asiatici. Le comorbidità più comuni erano ipertensione (49,6%), obesità (37,0%), diabete mellito di tipo 2 (29,7%) e malattia coronarica (11,6%).

Circa il 33% (180/541) dei pazienti ha ricevuto un ciclo di trattamento di 10 giorni con remdesivir.

L'endpoint clinico primario era il tempo alla guarigione entro 28 giorni dalla randomizzazione. Sono stati considerati guariti i pazienti dimessi dall'ospedale (con o senza limitazioni dell'attività e con o senza necessità di ossigenoterapia domiciliare) o ancora ricoverati ma che non avevano bisogno di ossigenoterapia supplementare e non necessitavano più di assistenza medica continuativa. In un'analisi condotta dopo aver seguito tutti i pazienti per 14 giorni, il tempo mediano al recupero nella popolazione complessiva è stato di 11 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 15 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,32; [IC al 95% da 1,12 a 1,55]; p <0,001). L'esito ha mostrato differenze significative tra i due strati. Nello strato con malattia severa, il tempo al recupero è stato di 12 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 18 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,37; [IC al 95% da 1,15 a 1,63]; Tabella 3). Per lo strato con malattia lieve/moderata, il tempo al recupero non ha mostrato differenze tra i due gruppi (5 giorni per remdesivir e placebo).

Tabella 3. Esiti di recupero nello strato con malattia severa da NIAID ACTT-1

	Remdesivir (N=476)	Placebo (N=464)
Giorni al recupero		
Numero di recuperi	282	227
Mediana (IC al 95%)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Rapporto tra tassi di recupero (IC al 95%) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Rapporto tra tassi di recupero calcolato tramite il modello di Cox stratificato. Un rapporto tra tassi di recupero >1 indica un beneficio per remdesivir

Non è stata osservata alcuna differenza in termini di efficacia nei pazienti randomizzati nei primi 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi rispetto ai pazienti che presentavano sintomi da più di 10 giorni.

Il beneficio clinico di remdesivir è stato più marcato nei pazienti che hanno ricevuto ossigenoterapia, ma senza supporto ventilatorio, al Giorno 1 (rapporto tra tassi di recupero 1,47 [IC al 95%, da 1,17 a 1,84]). Per i pazienti che hanno ricevuto ventilazione meccanica o ECMO il Giorno 1, non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di recupero tra i gruppi di trattamento (0,95 [IC al 95%, da 0,64 a 1,42]).

QT

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

Remdesivir è legato per l’88% circa alle proteine plasmatiche umane. Il legame di GS-441524 alle proteine era basso (2%) nel plasma umano. Dopo una singola dose di 150 mg di [¹⁴C]-remdesivir in soggetti sani, il rapporto tra concentrazione plasmatica ed ematica della radioattività del ¹⁴C è stato pari a circa 0,68 a 15 minuti dall’inizio dell’infusione ed è poi aumentato nel tempo arrivando a 1,0 dopo 5 ore, il che indica una distribuzione differenziata di remdesivir e dei suoi metaboliti al plasma e ai componenti cellulari del sangue.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Altre popolazioni speciali

Sesso, razza ed età

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

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici non è stata valutata.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Interazioni

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

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

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

Carcinogenesi

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

Mutagenesi

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

Tossicità della riproduzione

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

3 anni

Soluzione per infusione ricostituita e diluita

Conservare remdesivir soluzione per infusione diluito per un massimo di 4 ore a temperatura inferiore a 25°C o 24 ore in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Preparazione di remdesivir soluzione per infusione

Ricostituzione

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

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

Diluizione

Prestare particolare attenzione per evitare una contaminazione microbica accidentale. Poiché questo medicinale non contiene conservanti o agenti batteriostatici, la soluzione parenterale finale deve essere

preparata utilizzando una tecnica asettica. Si raccomanda sempre di somministrare i medicinali per via endovenosa immediatamente dopo la preparazione, quando possibile.

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

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

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

NOTA: La dose da 100 mL deve essere riservata ai pazienti con severa restrizione dei fluidi, ad es. con ARDS o insufficienza renale.

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

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

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/20/1459/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

Descrizione	Tempistica
Al fine di migliorare la strategia di controllo delle impurezze, abbassare il rischio di contaminazione e garantire un controllo completo lungo l'intero ciclo di vita del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve, come concordato, ridefinire le materie prime per la sintesi del principio attivo, aggiornare di conseguenza la documentazione del dossier e implementare le materie prime ridefinite. La relativa richiesta di variazione deve essere presentata entro agosto 2020.	giugno 2021
Al fine di garantire la coerenza tra i lotti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ampliare la descrizione della sintesi del principio attivo con maggiori dettagli riguardanti rese e condizioni di processo, specificando in modo inequivocabile quando si applica ciascuna fase del processo, i materiali utilizzati e le loro specifiche, e definendo le dimensioni dei lotti. Inoltre, gli intervalli dei parametri di processo devono essere ulteriormente giustificati o ristretti.	agosto 2020
Al fine di convalidare ulteriormente la strategia di controllo per il principio attivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ulteriormente approfondire la discussione sulle impurezze in relazione alla formazione di potenziali impurezze nelle materie prime ridefinite e correnti, la rappresentatività del principio attivo usato nel programma tossicologico rispetto al prodotto commerciale, la contaminazione del principio attivo da parte di impurezze elementari e la giustificazione proposta relativa all'idoneità e all'adeguatezza dei controlli proposti.	agosto 2020
Al fine di migliorare la strategia di controllo per il principio attivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rivedere le specifiche del principio attivo includendo il parametro "limiti microbici", rivedendo i limiti proposti per il saggio, le impurezze, i solventi residui e l'acqua, in linea con i dati sul lotto e/o le linee guida pertinenti e la Ph. Eur., ove del caso, e confermare che il metodo analitico può controllare le impurezze non specificate GS-832698 e GS-832699.	agosto 2020
Al fine di garantire la coerenza tra i lotti della polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve approfondire la descrizione della produzione del prodotto finito con ulteriori dettagli, fornendo il report di convalida del processo effettivo, giustificando il livello di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, definendo chiaramente le dimensioni dei lotti in linea con gli studi di convalida del processo e in base al sito di produzione, definendo i parametri di processo e i criteri di accettazione e introducendo ulteriori controlli all'interno del processo.	agosto 2020
Al fine di confermare l'appropriatezza della lavorazione asettica del prodotto bulk sterile per la polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare i risultati delle prove di <i>media fill</i> .	agosto 2020

Al fine di migliorare la strategia di controllo per la polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rivedere le specifiche del prodotto finito e degli eccipienti, rivedendo i limiti per il titolo, le impurezze e il contenuto di acqua in linea con i dati sulla stabilità e sui lotti, secondo i requisiti della Ph.Eur. e le linee guida, ove del caso.	agosto 2020
Al fine di convalidare ulteriormente le raccomandazioni per la ricostituzione e la conservazione della polvere per concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati sulla stabilità <i>in-use</i> per la polvere per concentrato per soluzione per infusione ricostituita diluita a 100 mL con soluzione fisiologica allo 0,9%. Inoltre, deve essere fornita una giustificazione per i diversi regimi di diluizione per la polvere per concentrato per soluzione per infusione (diluita a 100 mL o 250 mL) e il concentrato per soluzione per infusione (diluito a 250 mL). Deve essere considerato il potenziale di errori di manipolazione.	agosto 2020
Al fine di garantire la coerenza tra lotti del concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ampliare la descrizione della produzione del prodotto finito con ulteriori dettagli, fornendo il report di convalida del processo effettivo, giustificando il livello di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, definendo chiaramente le dimensioni dei lotti in linea con gli studi di convalida del processo e in base al sito di produzione, definendo i parametri di processo e i criteri di accettazione, introducendo ulteriori controlli durante il processo e fornendo ulteriori dati sui lotti.	agosto 2020
Al fine di confermare l'appropriatezza della lavorazione asettica del prodotto bulk sterile per il concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare i risultati delle prove di <i>media fill</i> .	agosto 2020
Al fine di migliorare la strategia di controllo per il concentrato per soluzione per infusione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rivedere le specifiche del prodotto finito e degli eccipienti, rivedendo i limiti per il titolo, le impurezze e le endotossine in linea con i dati sulla stabilità e sui lotti, secondo i requisiti della Ph. Eur. e le linee guida, ove del caso.	agosto 2020
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio clinico (CSR) dello studio CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1).	dicembre 2020
Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei pazienti che hanno ricevuto IMV/ECMO, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati finali sulla mortalità al G28 per categorie su scala ordinale dello studio CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1). Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve discutere del potenziale squilibrio nell'uso dei corticosteroidi e della modifica dell'effetto nello studio CO-US-540-5776.	agosto 2020
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il CSR finale per la Parte A (Giorno 28) dello Studio GS-US-540-5773.	dicembre 2020
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il CSR finale per la Parte A (Giorno 28) dello Studio GS-US-540-5774.	dicembre 2020

<p>Al fine di confermare il profilo di sicurezza di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare nel Modulo 2.7.4 un'analisi di tutti i dati sulla sicurezza disponibili derivanti dagli studi clinici CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 e CO-US-540-5758, una volta completati, incluse narrazioni dei casi, informazioni dettagliate sulle reazioni avverse e dati sull'esposizione, oltre a un'analisi dell'occorrenza e del peggioramento di EA, EAG e ADR associati all'aumento dell'esposizione.</p>	<p>dicembre 2020</p>
--	----------------------

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veklury 100 mg concentrato per soluzione per infusione
remdesivir

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo la diluizione.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/20/1459/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Codice QR da includere www.veklury.eu

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO (CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE)

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

Veklury 100 mg concentrato sterile
remdesivir
Per uso endovenoso dopo la diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

20 mL
(5 mg/mL)

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
remdesivir

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/20/1459/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Codice QR da includere www.veklury.eu

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

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

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg/mL dopo la ricostituzione

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Veklury 100 mg concentrato per soluzione per infusione remdesivir

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Veklury e a cosa serve

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

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

Veklury è somministrato alle persone affette da COVID-19. È adatto per il trattamento degli adulti e degli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni con peso pari o superiore a 40 kg.) Sarà somministrato solo a pazienti con polmonite che necessitano di ossigenoterapia per respirare.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Veklury

Generalmente Veklury non le verrà somministrato:

- **se è allergico** a remdesivir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ Si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile se questa condizione la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

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

- **se ha problemi al fegato.** Alcune persone hanno riportato un aumento degli enzimi del fegato dopo la somministrazione di Veklury. Il medico effettuerà esami del sangue prima dell'inizio del trattamento per verificare che questo medicinale le possa essere somministrato in sicurezza;
- **se ha problemi ai reni.** Questo medicinale non può essere somministrato ad alcune persone con gravi problemi ai reni. Il medico effettuerà esami del sangue per verificare che questo medicinale le possa essere somministrato in sicurezza.

Reazioni a seguito dell'infusione

Veklury può causare reazioni allergiche o reazioni in seguito all'infusione. I sintomi possono includere:

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

→ **Informi il medico** se manifesta uno di questi segni o sintomi.

Esami del sangue prima e durante il trattamento

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

Bambini e adolescenti

Veklury non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni o con peso inferiore a 40 kg. Non sono disponibili informazioni sufficienti sulla somministrazione in questi bambini.

Altri medicinali e Veklury

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

Non assuma cloroquina o idrossicloroquina contemporaneamente a remdesivir.

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

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

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

Veklury può essere usato con desametasone.

Non è noto se Veklury influisca su altri medicinali o sia influenzato da essi. Il personale sanitario la monitorerà per individuare eventuali segni di interazioni tra farmaci.

Gravidanza e allattamento

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Veklury contiene una ciclodestrina

Questo medicinale contiene 6 g di solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica in ogni dose da 100 mg di Veklury (12 g nella dose iniziale). Questo componente è un *emulsionante ciclodestrinico* che facilita la dispersione del medicinale nell'organismo.

3. Come le verrà somministrato Veklury

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

La dose raccomandata è:

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

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

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

Se le viene somministrato più o meno Veklury del necessario

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 paziente su 10)

- Gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli degli enzimi del fegato, denominati *transaminasi*.

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- Cefalea
- Sensazione di malessere (nausea)
- Eruzione cutanea

Effetti indesiderati rari

(possono interessare fino a 1 paziente su 1000)

- Reazioni allergiche o reazioni in seguito all'infusione. I sintomi possono includere:
 - alterazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca
 - basso livello di ossigeno nel sangue
 - temperatura elevata
 - respiro corto, respiro sibilante

- gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
- eruzione cutanea
- sensazione di malessere (nausea)
- sudorazione
- brividi

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Veklury

- **Prima dell'uso**, il flaconcino chiuso di Veklury soluzione concentrata va conservato in frigorifero fino al giorno previsto per l'uso. Prima di procedere alla diluizione, occorre attendere che la soluzione concentrata raggiunga la temperatura ambiente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere usato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 4 ore a temperatura inferiore a 25°C o per un massimo di 24 ore in frigorifero. Non devono trascorrere più di 24 ore tra la diluizione e la somministrazione.

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

Non utilizzare il medicinale se sono visibili particelle all'interno del flaconcino o se la soluzione non è da incolore a gialla.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Veklury

- **Il principio attivo** è remdesivir. Ogni flaconcino contiene 100 mg.
- **Gli altri componenti** sono: solfobutil etere beta-ciclodestrina sodica, acido cloridrico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Veklury e contenuto della confezione

Veklury 100 mg concentrato per soluzione per infusione è una soluzione concentrata a base acquosa trasparente, da incolore a gialla, che deve essere diluita in soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione mediante infusione endovenosa. Il prodotto è fornito in un flaconcino in vetro trasparente monouso.

Veklury è disponibile in scatole contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260830

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) 1686 1 888

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

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

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

Altre fonti d'informazioni

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

Codice QR da includere www.veklury.eu

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

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

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

Istruzioni per gli operatori sanitari

Veklury 100 mg concentrato per soluzione per infusione remdesivir

Ogni flaconcino monouso contiene 100 mg di remdesivir (5 mg/mL) come concentrato a base acquosa trasparente, da incolore a giallo, da diluire.

Riassunto del trattamento

Veklury è destinato ad adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari o superiore a 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia.

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

Il dosaggio raccomandato è:

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

Il ciclo di trattamento raccomandato è:

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

La soluzione concentrata deve essere diluita con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in condizioni asettiche. Somministrare la soluzione diluita immediatamente.

È necessario controllare la funzionalità epatica e la funzionalità renale di tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento e poi in modo clinicamente appropriato durante il trattamento. Occorre controllare anche i parametri ematochimici ed ematologici, i livelli di ALT, AST, bilirubina e fosfatasi alcalina, in modo clinicamente appropriato.

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

Diluizione del concentrato con soluzione di cloruro di sodio

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

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

- attendere che il prodotto raggiunga la temperatura ambiente (20°C-25°C);
- ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti e che la soluzione per infusione sia priva di particelle;
- facendo riferimento alla Tabella 1, determinare il volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione;

Tabella 1. Istruzioni per la diluizione

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

- prelevare dalla sacca per infusione e gettare via il volume di soluzione di cloruro di sodio necessario utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1;
- tirare indietro lo stantuffo della siringa per riempirla con circa 10 mL di aria;
- iniettare l'aria nel flaconcino di Veklury oltre il livello della soluzione;
- capovolgere il flaconcino e prelevare con la siringa il volume necessario di Veklury dal flaconcino. Vedere la Tabella 1. Per prelevare gli ultimi 5 mL è necessario applicare una forza maggiore;
- trasferire la soluzione concentrata nella sacca per infusione;
- capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare;
- somministrare la soluzione diluita immediatamente o appena possibile dopo la preparazione. La soluzione diluita è stabile per 4 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o 24 ore in frigorifero (2°C-8°C) da quando è stata diluita;
- gettare via il prodotto inutilizzato rimasto nel flaconcino di Veklury.

Somministrazione dell'infusione

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

Tabella 2. Velocità d'infusione

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min

Monitoraggio e segnalazione degli effetti indesiderati

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

Conservare Veklury in modo sicuro

- **Prima dell'uso**, conservare i flaconcini di Veklury in frigorifero (tra 2°C e 8°C) fino al momento dell'utilizzo. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini/sulle scatole dopo "Scad."
- Veklury concentrato è una soluzione concentrata a base acquosa trasparente, da incolore a gialla.
- **Prima della diluizione**, attendere che i flaconcini di Veklury raggiungano la temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C).
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere somministrato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o per un massimo di 24 ore in frigorifero (2°C-8°C). Non far trascorrere più di 24 ore tra la diluizione e la somministrazione.

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

Informazioni in altre lingue

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

Codice QR da includere www.veklury.eu

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione remdesivir

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Veklury e a cosa serve

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

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

Veklury è somministrato alle persone affette da COVID-19. È adatto per il trattamento degli adulti e degli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni con peso pari o superiore a 40 kg.) Sarà somministrato solo a pazienti con polmonite che necessitano di ossigenoterapia per respirare.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Veklury

Generalmente Veklury non le verrà somministrato:

- **se è allergico** a remdesivir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ Si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile se questa condizione la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

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

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

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

Reazioni a seguito dell'infusione

Veklury può causare reazioni allergiche o reazioni in seguito all'infusione. I sintomi possono includere:

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

→ **Informi il medico** se manifesta uno di questi segni o sintomi.

Esami del sangue prima e durante il trattamento

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

Bambini e adolescenti

Veklury non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni o con peso inferiore a 40 kg. Non sono disponibili informazioni sufficienti sulla somministrazione in questi bambini.

Altri medicinali e Veklury

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

Non assuma cloroquina o idrossicloroquina contemporaneamente a remdesivir.

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

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

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

Veklury può essere usato con desametasone.

Non è noto se Veklury influisca su altri medicinali o sia influenzato da essi. Il personale sanitario la monitorerà per individuare eventuali segni di interazioni tra farmaci.

Gravidanza e allattamento

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

Informi il medico o l'infermiere se sta allattando con latte materno. Non è noto se Veklury o il virus che causa la COVID-19 passino nel latte materno umano o quali effetti possa avere sul bambino o sulla produzione del latte. Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento o iniziare la

terapia con Veklury. Dovrà tenere in considerazione i possibili benefici della terapia per lei rispetto ai benefici e ai rischi dell'allattamento per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Veklury contiene una ciclodestrina

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

3. Come le verrà somministrato Veklury

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

La dose raccomandata è:

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

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

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

Se le viene somministrato più o meno Veklury del necessario

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 paziente su 10)

- Gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli degli enzimi epatici, denominati *transaminasi*.

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- Cefalea
- Sensazione di malessere (nausea)
- Eruzione cutanea

Effetti indesiderati rari

(possono interessare fino a 1 paziente su 1000)

- Reazioni allergiche o reazioni in seguito all'infusione. I sintomi possono includere:
 - alterazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca
 - basso livello di ossigeno nel sangue
 - temperatura elevata
 - respiro corto, respiro sibilante
 - gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
 - eruzione cutanea
 - sensazione di malessere (nausea)
 - sudorazione
 - brividi

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Veklury

- **Prima dell'uso**, questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.
- **Una volta ricostituito**, Veklury deve essere diluito immediatamente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere usato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 4 ore a temperatura inferiore a 25°C o per un massimo di 24 ore in frigorifero. Non devono trascorrere più di 24 ore tra la diluizione e la somministrazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Veklury

- **Il principio attivo** è remdesivir. Ogni flaconcino contiene 100 mg.
- **Gli altri componenti** sono: solfobutil etere beta ciclodestrina sodica, acido cloridrico e idrossido di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Veklury e contenuto della confezione

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

Veklury è disponibile in scatole contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

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

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

Altre fonti d'informazioni

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

Codice QR da includere www.veklury.eu

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

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

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

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

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

Riassunto del trattamento

Veklury è destinato ad adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari o superiore a 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia.

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

Il dosaggio raccomandato è:

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

Il ciclo di trattamento raccomandato è:

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

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

È necessario controllare la funzionalità epatica e la funzionalità renale di tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento e poi in modo clinicamente appropriato durante il trattamento. Occorre controllare anche i parametri ematochimici ed ematologici, i livelli di ALT, AST, bilirubina e fosfatasi alcalina, in modo clinicamente appropriato.

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

Ricostituzione della polvere

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

- Aggiungere nel flaconcino 19 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile, utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate per ciascun flaconcino. In questo modo si otterrà una soluzione contenente 5 mg/mL di remdesivir.
 - Gettare il flaconcino se il vuoto al suo interno non aspira l'acqua sterile.
- Agitare immediatamente il flaconcino per 30 secondi.
- Attendere 2-3 minuti che il contenuto del flaconcino diventi stabile. Si deve ottenere una soluzione trasparente.
- Se il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto, agitare nuovamente il flaconcino per 30 secondi e poi attendere 2-3 minuti affinché il contenuto diventi stabile. Se necessario, ripetere questa procedura fino a quando il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto.
- Ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti.
- La soluzione deve essere utilizzata solo se trasparente e priva di particelle.
- Diluire subito dopo la ricostituzione.

Diluizione del concentrato con soluzione di cloruro di sodio

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

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

Tabella 1. Istruzioni per la diluizione

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

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

- Prelevare dalla sacca per infusione e gettare via il volume di soluzione di cloruro di sodio necessario utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1.

- Prelevare dal flaconcino il volume necessario di Veklury ricostituito utilizzando una siringa di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1.
- Trasferire Veklury ricostituito nella sacca per infusione.
- Capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare.
- Somministrare la soluzione diluita immediatamente o appena possibile dopo la preparazione. La soluzione diluita è stabile per 4 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o 24 ore in frigorifero (2°C-8°C) da quando la polvere viene ricostituita.

Somministrazione dell'infusione

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

Tabella 2. Velocità d'infusione

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min

Monitoraggio e segnalazione degli effetti indesiderati

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

Conservare Veklury in modo sicuro

- **Prima dell'uso**, questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini/sulle scatole dopo "Scad."
- Veklury polvere è di colore da bianco a biancastro o giallo. Il colore non influisce sulla stabilità del prodotto.
- **Una volta ricostituito**, Veklury deve essere diluito immediatamente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere somministrato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C) o per un massimo di 24 ore in frigorifero (2°C-8°C). Non far trascorrere più di 24 ore tra la diluizione e la somministrazione.

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

Informazioni in altre lingue

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

Codice QR da includere www.veklury.eu

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).