

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız: Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VEKLURY® 100 mg infüzyonluk çözelti konsantresi için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her flakon 100 mg remdesivir içerir. Rekonstitüsyonun ardından, her flakon 5 mg/mL remdesivir çözeltisi içerir.

Yardımcı maddeler:

Her flakon 3 g betadeks sülfobütil eter sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz (konsantrelik toz).
Beyaz ila beyazımsı ve sarı arası toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VEKLURY, koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) tedavisi için aşağıdakilerde endikedir:

- pnömonisi olan ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan (tedavi başlangıcında düşük veya yüksek akışlı oksijen ya da diğer invaziv olmayan ventilasyon) yetişkinlerde ve pediyatrik hastalar (en az 4 haftalık ve en az 3 kg ağırlığında olanlar)
- oksijen desteği gerektirmeyen ve şiddetli COVID-19'a progresyon riski yüksek olan yetişkinler ve pediyatrik hastalar (en az 40 kg ağırlığında olanlar)

(bkz. bölüm 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Hastalar, remdesivir kullanırken izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Ayakta tedavi koşullarında remdesivir alan hastalar, yerel tıbbi uygulamaya göre izlenmelidir. Anafilaksi dahil şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisinin mümkün olduğu koşullar altında kullanılmalıdır.



Pozoloji

Tablo 1: Yetişkinler ve pediatrik hastalar için önerilen doz

	İntravenöz infüzyon yoluyla uygulama		
	Yetişkinler	Pediyatrik hastalar (en az 40 kg ağırlığında olanlar)	En az 4 haftalık pediatrik hastalar (en az 3 kg ağırlığında ancak 40 kg altında olanlar)
1. Gün (tek bir yükleme dozu)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. Gün ve sonrası (günde bir kez)	100 mg	100 mg	2.5 mg/kg

Tablo 2: Tedavi süresi

	Yetişkinler	Pediyatrik hastalar (en az 40 kg ağırlığında olanlar)	En az 4 haftalık pediatrik hastalar (en az 3 kg ağırlığında ancak 40 kg altında olanlar)
Pnömonisi olan ve oksijen desteği gerektiren hastalar	En az 5 gün ve en fazla 10 gün süreyle her gün.	En az 5 gün ve en fazla 10 gün süreyle her gün.	Toplam 10 günü geçmeyecek şekilde her gün.
Oksijen desteği gerektirmeyen ve şiddetli COVID-19'a progresyon riski yüksek olan hastalar	COVID-19 tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlamasından itibaren 7 gün içinde başlanarak 3 gün süreyle her gün.	COVID-19 tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlamasından itibaren 7 gün içinde başlanarak 3 gün süreyle her gün.	Geçerli değildir.

Uygulama şekli

İntravenöz kullanım için uygundur.

Remdesivir, rekonstitüsyon ve dilüsyon sonrasında intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

İntramüsküler (İM) enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce rekonstitüe edilmesi ve dilüsyonuyla ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6.



Tablo 3: Önerilen infüzyon hızı — yetişkinlerde ve en az 40 kg ağırlığında olan pediyatrik hastalarda infüzyonluk çözelti konsantresi için rekonstitüe edilmiş ve seyreltilmiş remdesivir toz için

İnfüzyon Torbası Hacmi	İnfüzyon Süresi	İnfüzyon Hızı
250 mL	30 dak.	8.33 mL/dak.
	60 dak.	4.17 mL/dak.
	120 dak.	2.08 mL/dak.
100 mL	30 dak.	3.33 mL/dak.
	60 dak.	1.67 mL/dak.
	120 dak.	0.83 mL/dak.

Tablo 4: Önerilen infüzyon hızı — en az 4 haftalık ve en az 3 kg ağırlığında ancak 40 kg altında olan pediyatrik hastalarda infüzyonluk çözelti konsantresi için rekonstitüe edilmiş ve seyreltilmiş remdesivir toz

İnfüzyon Torbasının Hacmi	İnfüzyon Süresi	İnfüzyon Hızı ^a
100 mL	30 dak.	3.33 mL/dak.
	60 dak.	1.67 mL/dak.
	120 dak.	0.83 mL/dak.
50 mL	30 dak.	1.67 mL/dak.
	60 dak.	0.83 mL/dak.
	120 dak.	0.42 mL/dak.
25 mL	30 dak.	0.83 mL/dak.
	60 dak.	0.42 mL/dak.
	120 dak.	0.21 mL/dak.

a İnfüzyon hızı, infüze edilecek toplam hacme göre ayarlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Diyalize girenler de dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalarda remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez. Ancak şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalara ilişkin güvenlik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4) ve 5 günlük bir tedavi süresine dayalıdır. Remdesivir uygulamasının zamanlaması, diyalizden bağımsızdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli (Child-Pugh sınıfı A, B, C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez (bkz. bölüm 5.2). Ancak şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin güvenlik verileri sınırlıdır ve yalnızca 100 mg'lık tek doz uygulamasına dayalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 3 kg altında olan 4 haftalıktan küçük çocuklarda remdesivirin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda remdesivir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).



Bağıışıklık sistemi baskılanmış olan popölasyon:

Bağıışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda remdesivirin güvenliiliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda yalnızca sınırlı veriler bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye/maddelere veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyonla ilgili ve anaflaktik reaksiyonlar dahil aşırı duyarlılık

Remdesivir uygulanırken veya uygulandıktan sonra infüzyonla ilgili ve anaflaktik reaksiyonlar dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Belirtiler ve semptomlara hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi, hipoksi, ateş, dispne, hırıltı, anjiyoödem, döküntü, bulantı, kusma, diyaforez ve titreme dahil olabilir. Bu belirtilerin ve semptomların muhtemel şekilde engellenmesi için maksimum 120 dakikalık infüzyon süresiyle yavaş infüzyon oranları düşünülebilir. Hastalar, remdesivir uygulaması sırasında ve sonrasında klinik açıdan uygun olduğu şekilde aşırı duyarlılık reaksiyonları bakımından izlenmelidir. Ayakta tedavi koşullarında remdesivir alan hastalar, ilaç uygulandıktan sonra yerel tıbbi uygulamaya göre izlenmelidir. Klinik olarak anlamlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonuna dair belirti ve semptomlar meydana gelirse, remdesivir uygulamasını derhal durdurun ve uygun tedaviyi başlatın.

Böbrek yetmezliği

Klinik açıdan uygun olduğu şekilde, hastaların eGFR değerleri, remdesivir tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında kontrol edilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve SDBH olan hastalar için GS-US-540-5912 Çalışması sırasında kaydedilen güvenliilik verilerinin, remdesivirin bilinen güvenliilik profiliyle benzer olduğu görölmüştür. Ancak, bu hasta popölasyonuna ilişkin güvenliilik verileri sınırlıdır. Bu nedenle, GS-441524 metabolitine maruziyetin anlamlı ölçüde daha fazla olduğu dikkate alınarak, şiddetli böbrek yetmezliği ve SDBH olan hastalar, remdesivir tedavisi süresince advers olaylar açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Klorokin ve hidroksiklorokin ile eşzamanlı olarak uygulandığında düşük antiviral aktivite riski

Klorokinin remdesivirin intrasellüler metabolik aktivasyonu ve antiviral aktivitesi üzerinde antagonistik etkisi olduğunu gösteren in vitro verilere dayalı olarak remdesivirin, klorokin fosfat veya hidroksiklorokin sülfat ile eşzamanlı uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5 ve 5.1).

Bağıışıklık sistemi baskılanmış olan hastalar

Uzun süreli viral saçılım görölen bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, virüsün temizlenmesi için üç günlük tedavi süresinin yeterli olup olmadığı belirsizdir. Potansiyel bir direnç gelişme riski vardır. Bu konudaki veriler sınırlıdır.



Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her 100 mg dozda 212 mg sodyum sodyum içerir; bu, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği günlük maksimum 2 g sodyum alımının %10,6'sına eşdeğerdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

İn vitro olarak gözlenen antagonizm sebebiyle, remdesivirin klorokin fosfat veya hidroksiklorokin sülfat ile eşzamanlı kullanımı önerilmez.

Farmakokinetik etkileşimler

Diğer tıbbi ürünlerin remdesivir üzerindeki etkileri

İn vitro ortamda, remdesivir, ilaç metabolize edici enzimler CYP3A4'ün, plazma ve dokudaki esterazlara yönelik bir substratı ve Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptidler 1B1 (OATP1B1) ve P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcılarının bir substratıdır. GS 704277 (remdesivirin bir metaboliti), OATP1B1 ve OATP1B3'ün bir substratıdır.

Remdesivir ile bir ilaç-ilac etkileşimi çalışması yapılmıştır. Çalışılan ilaçların remdesivir ile GS-704277 ve GS-441524 metabolitleri üzerindeki farmakokinetik etkileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Diğer ilaçların remdesivir ile GS-704277 ve GS-441524 metabolitleri üzerindeki etkisi

Eşzamanlı Uygulanan İlaç Doz (mg)	Etkileşim Geometrik ortalama değişimi (%)	Eşzamanlı uygulamayla ilgili öneri
Siklosporin 400 gün tek doz	remdesivir: C_{maks} %49↑ EAA _{sonsuz} %89↑ GS-704277: C_{maks} %151↑ EAA _{sonsuz} %197↑ GS-441524: C_{maks} %17↑ EAA _{sonsuz} ↔ Remdesivir OATP1B1/1B3 ve/veya P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulandığında herhangi bir etkileşim olması beklenmemektedir.	OATP1B1 ve OATP1B3 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulandığında remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez.
Karbamazepin 300 günde iki kez	remdesivir: C_{maks} %13↓ EAA _{sonsuz} %8↓ GS-704277: C_{maks} ↔ EAA _{sonsuz} ↔ GS-441524: C_{maks} ↔ EAA _{sonsuz} %17↓ Remdesivir güçlü CYP3A4 indükleyicileri veya CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında herhangi bir etkileşim olması beklenmemektedir.	CYP3A4 ve/veya P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile eşzamanlı uygulandığında remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez.

NOT: Etkileşim çalışması sağlıklı gönüllülerde yapılmıştır.



Remdesivirin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Remdesivir, CYP3A4, OATP1B1 ve OATP1B3'ün klinik açıdan anlamlı bir inhibitörü değildir. *In vitro* ortamda, remdesivir bir UGT1A1, MATE1, OAT3 ve OCT1 inhibitörüdür; ancak, remdesivir ve bu enzimlerin veya taşıyıcıların substratları ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Remdesivir, CYP3A4'ün klinik açıdan anlamlı bir indükleyicisi değildir. Remdesivir, *in vitro* ortamda CYP1A2'yi indüklemiştir; ancak remdesivir ve CYP1A2 substratları ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Remdesivir ile ilaç-ilac etkileşimi çalışmaları yapılmıştır. Remdesivirin çalışılan ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkisi Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Remdesivirin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Eşzamanlı uygulanan ilaçlar Doz (mg)	Remdesivir Doz (mg)	Etkileşim Geometrik ortalama değişimi (%)	Eşzamanlı uygulamayla ilgili öneri
Midazolam 2.5 tek doz	200 tek doz	C_{maks} ↑%29 ^a EAA_{sonsuz} ↑%20 ^a Remdesivir bir CYP3A substratı ile birlikte uygulandığında herhangi bir inhibisyon olması beklenmemektedir	CYP3A substratı ile eşzamanlı uygulandığında remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez
Midazolam 2.5 tek doz	200 tek doz, ardından günde bir kez 100 (10 doz) ^b	C_{maks} ↑%45 ^c EAA_{sonsuz} ↑%30 ^c Remdesivir bir CYP3A substratı ile birlikte uygulandığında herhangi bir indüksiyon olması beklenmemektedir	
Pitavastatin 2 tek doz	200 tek doz	C_{maks} ↑%5 ^a EAA_{sonsuz} ↑%17 ^a Remdesivir bir OATP1B1/OATP1B3 substratı ile birlikte uygulandığında herhangi bir inhibisyon olması beklenmemektedir	OATP1B1/OATP1B3 substratı ile eşzamanlı uygulandığında remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez

NOT: Etkileşim çalışması sağlıklı gönüllülerde yapılmıştır.

a. Etki yok = 1.00 (0.80-1.25).

b. Midazolam, remdesivirin son dozuyla birlikte uygulanmıştır.

c. Etki yok = 1.00 (0.70-1.43)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.



4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, remdesivirin majör metabolitine insanlardaki terapötik maruziyete yakın düzeylerde maruz kalma durumunda üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etki görülmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

Deneyimler son derece sınırlı olduğundan, kadının klinik durumu remdesivir ile tedavi gerektirmedikçe bu ilaç gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanım düşünülebilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi boyunca etkili bir doğum kontrol yönteminin kullanılması düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlardaki terapötik maruziyete yakın remdesivir'in majör metabolitinin maruziyetinde üreme toksisitesi bakımından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Remdesivirin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili sınırlı veri (300'den az gebelik sonucu) bulunmaktadır. Kaydedilen maruziyetlerin büyük bölümü ikinci veya üçüncü trimesterde ya da trimesterin bilinmediği olgularda meydana gelmiş olup mevcut veriler herhangi bir riske işaret etmemektedir.

Laktasyon dönemi

Remdesivir ve majör metaboliti, intravenöz uygulamayı takiben anne sütüne son derece küçük miktarlarda geçmektedir. Anne sütüne geçme oranı düşük ve oral biyoyararlanım zayıf olduğundan, bebek üzerinde herhangi bir klinik etki olması beklenmemektedir.

Klinik deneyim sınırlı olduğundan, tedavi sırasında emzirme konusundaki karar kişi bazında dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapılarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Remdesivirin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Erkek sıçanlarda, remdesivir tedavisinin çiftleşme veya fertilite üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir. Ancak, dişi sıçanlarda fertilite bozukluğu gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu durumun insanlar açısından ilişkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Remdesivirin bu yetiler üzerinde herhangi bir etkisi olmaması veya etkisinin önemsiz düzeyde olması tahmin edilmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Sağlıklı gönüllülerde görülen en yaygın advers reaksiyon, transaminazlarda artıştır (%14). COVID-19'lu hastalarda görülen en yaygın advers reaksiyon ise bulantıdır (%4).



Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Tablo 7'deki advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 7: Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Sıklık	Advers reaksiyon
<i>Bağıışıklık sistemi hastalıkları</i>	
Seyrek	aşırı duyarlılık
Bilinmiyor	anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	
Yaygın	baş ağrısı
<i>Kardiyak hastalıklar</i>	
Bilinmiyor	sinüs bradikardisi*
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>	
Yaygın	bulantı
<i>Hepatobiliyer hastalıklar</i>	
Çok yaygın	transaminazlarda artış
<i>Deri ve subkütan doku hastalıkları</i>	
Yaygın	döküntü
<i>Araştırmalar</i>	
Çok yaygın	protrombin zamanında uzama
<i>Yaralanma, zehirlenme ve uygulamayla alakalı komplikasyonlar</i>	
Seyrek	infüzyonla ilişkili reaksiyon

*Pazarlama sonrası ortamda bildirilmiş, genellikle ek müdahale olmaksızın son remdesivir uygulamasını takiben 4 gün içinde normale dönmüştür

Belirli advers reaksiyonların açıklaması

Transaminazlarda artış

Sağlıklı gönüllülerin yer aldığı çalışmalarda, remdesivir alan gönüllülerde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) veya her ikisinde birden görülen artışlar, normal üst sınırın (ULN) 1.25 ila 2.5 katı (%10) veya ULN'nin 2.5 ila 5 katı (%4) düzeyinde olmuştur. COVID-19'lu hastaların yer aldığı klinik çalışmalarda, remdesivir ile tedavi edilen hastalardaki transaminaz artışı insidansı, plasebo veya standart tedavi alanlardaki insidansa benzer bulunmuştur.

Protrombin zamanında uzama

COVID-19'lu hastaların yer aldığı bir klinik çalışmada (NIAID ACTT-1), protrombin zamanında uzama veya INR'de artış insidansı (ağırlıklı olarak ULN'nin 2 katından az) remdesivir alan gönüllülerde plasebo alanlara kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte, kanama olaylarının insidansı iki grup arasında herhangi bir fark göstermemiştir. GS-US-540-9012 Çalışmasında, remdesivir ile tedavi edilen hastalardaki protrombin zamanında uzama veya INR artışının insidansı plasebo alanlardakine benzer bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

GS-US-540-5912 Çalışmasında, doğrulanmış COVID-19 ile birlikte akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı veya hemodiyaliz uygulanan SDBH olan ve hastaneye yatırılan 163 hastaya 5 güne kadar remdesivir verilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Bu hastalardan elde



edilen güvenlik verileri, remdesivirin bilinen güvenlik profiline benzerdir. Aynı çalışmada, remdesivir ile tedavi edilen hastalarda protrombin zamanı veya INR değerinde artış insidansı, plaseboya kıyasla daha yüksek olmuş ve iki grup arasında kanama olaylarının insidansı bakımından herhangi bir fark gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon

Remdesivirin en az 3 kg ağırlığında olan 4 haftalık ve daha büyük COVID-19'lu çocuklardaki güvenlik değerlendirmesi, 53 hastanın kaydedildiği bir Faz 2/3, açık etiketli klinik çalışmanın (GS US 540 5823 Çalışması) verilerine dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Gözlenen advers reaksiyonlar yetişkinlerin yer aldığı remdesivir klinik çalışmalarında gözlemlenenlerle tutarlı bulunmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

Remdesivir ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesi ve yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır. Remdesivirin doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Bir klinik farmakoloji çalışmasında, 60 sağlıklı gönüllüye 200 mg'lık terapötik yükleme dozunun 3 katına eşdeğer olan 600 mg remdesivir, 30 dakikalık bir süre içinde tek doz olarak uygulanmıştır. 33 (%55) gönüllüde bulantı ve/veya kusma (1.-2. derece) bildirilmiştir. Bir gönüllüde (%) bilirubin değerinde yükselme olmaksızın AST ve ALT (4. derece) yükselmesi saptanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, doğrudan etkili antiviraller, ters transkriptaz inhibitörleri hariç nükleozidler ve nükleotidler
ATC kodu: J05AB16

Etki mekanizması

Remdesivir, konak hücrelerde metabolize edilerek farmakolojik olarak aktif nükleozid trifosfat metaboliti oluşturan bir adenozin nükleotid ön ilaştır. Remdesivir trifosfat, adenozin trifosfat (ATP) analogu olarak görev yapar ve SARS-CoV-2 RNA bağımlı RNA polimerazı ile nasent RNA zincirlerine katılmak için doğal ATP substratı ile yarışarak viral RNA'nın replikasyonu sırasında gecikmeli zincir terminasyonuna neden olur. Ek bir mekanizma olarak, daha yüksek nükleotid konsantrasyonlarının varlığında oluşabilecek viral polimeraz tarafından okuma sonucunda şablon viral RNA'ya entegre olduktan sonra remdesivir trifosfat da viral RNA sentezini inhibe edebilir. Viral RNA şablonunda remdesivir nükleotidi bulunduğu, tamamlayıcı doğal nükleotidin entegre olma etkinliğindeki bozulma viral RNA sentezini inhibe eder.



Antiviral aktivite

Remdesivir, 48 saatlik tedavinin ardından 9,9 nM'lik %50 etkili konsantrasyon (EC_{50}) ile primer insan solunum yolu epitel hücrelerinde SARS-CoV-2'nin klinik izolatına karşı *in vitro* aktivite göstermiştir. Remdesivir, sürekli insan akciğer epitel hücresi dizileri Calu-3 ve A549-hACE2'de SARS-CoV-2 replikasyonunu, 72 saatlik tedaviden sonra 280 nM ve 48 saatlik tedaviden sonra 115 nM EC_{50} değerleriyle inhibe etmiştir. Vero hücrelerinde SARS-CoV-2'ye karşı remdesivir EC_{50} değerleri tedavi sonrasında 24 saatte 137 nM ve 48 saatte 750 nM olmuştur.

Respiratuvar sinsisyal virüsle (RSV) enfekte olmuş Hep-2 hücrelerine remdesivir ve klorokin fosfat klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda birlikte enkübe edildiğinde, remdesivirin antiviral aktivitesi klorokin fosfat tarafından doza bağımlı bir şekilde antagonize edilmiştir. Artan klorokin fosfat konsantrasyonlarıyla birlikte yüksek remdesivir EC_{50} değerleri gözlenmiştir. Artan klorokin fosfat konsantrasyonları, A549-hACE2, Hep-2 ve normal insan bronş epitel hücrelerinde remdesivir trifosfat oluşumunu azaltmıştır.

İn vitro testlere göre, remdesivir, Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), İota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) ve Omikron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 and XBF dahil) varyantları dahil olmak üzere önceki bir SARS-CoV-2 soyundan (A soyu) izolatla karşılaştırıldığında, SARS-CoV-2 varyantlarının klinik izolatlarına karşı benzer bir antiviral aktiviteyi korumuştur (EC_{50} kat değişiklik değerleri, 2.8 kat olan *in vitro* duyarlılık değişikliği kesme değerinin altındadır). Önceki bir SARS-CoV-2 soyundan (A soyu) izolatla karşılaştırıldığında, bu varyantlar için EC_{50} kat değişiklik değerlerinin 0.2 ila 2.3 aralığındadır. SARS-CoV-2 replikon sistemi kullanıldığında remdesivirin, normal tip referans replikon (B soyu) ile karşılaştırıldığında Omicron alt varyantları BA.2.86 ve XBB.1.9.2'ye karşı benzer antiviral aktiviteyi (EC_{50} kat değişiklik değerleri *in vitro* duyarlılık değişikliği sınırının 2.5 katının altında olacak şekilde) koruduğu görülmüştür.

Direnc

Hücre Kültüründe

Hücre kültüründe, remdesivire duyarlılığı daha az olan SARS-CoV-2 izolatları seçilmiştir. Remdesivirin ana nükleozidi olan GS-441524 ile yapılan bir seçimde, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazda V166A, N198S, S759A, V792I, C799F ve C799R'deki amino asit substitüsyonlarının kombinasyonlarını eksprese eden virüs havuzları ortaya çıkmış ve 2.7'den 10.4 kata kadar EC_{50} değişiklikleri saptanmıştır. Bölgeye yönelik mutagenез yoluyla normal tip bir rekombinant virüse ayrı ayrı verilme durumunda, remdesivire karşı 1.7 ila 3.5 kat daha az duyarlılık gözlenmiştir. Viral polimerazda P323L substitüsyonunu içeren bir SARS-CoV-2 izolatı kullanılarak remdesivir ile yapılan ikinci bir seçimde, V166L'de tek bir amino asit substitüsyonu ortaya çıkmıştır. Tek başına P323L'de veya P323L+V166L'de kombinasyon halinde substitüsyonların bulunduğu rekombinant virüsler, remdesivir duyarlılığında sırasıyla 1.3 ve 1.5 kat değişiklik sergilemiştir.

Sıçan CoV fare hepatit virüsü kullanılarak yapılan remdesivir hücre kültürü direnci profillemesi çalışmasında, remdesivire 5,6 kat düşük duyarlılık ortaya koyan CoV'ler geneline korunan kalıntılarda, viral RNA bağımlı RNA polimerazında iki substitüsyon (F476L ve V553L) belirlenmiştir. Karşılık gelen substitüsyonların (F480L ve V557L) SARS CoV'da oluşması neticesinde, hücre kültüründe remdesivire karşı 6 kat duyarlılık azalması oluşmuş ve bir fare modelinde SARS CoV patogenezi zayıflatmıştır. Bir SARS-CoV-2 rekombinant virüsüne ayrı ayrı verilme durumunda, F480L ve V557L'deki karşılık gelen substitüsyonların her biri



remdesivire karşı 2 kat daha az duyarlılıkla sonuçlanmıştır.

Klinik Araştırmalarda

NIAID ACTT-1 Çalışmasında (CO-US-540-5776), başlangıç ve başlangıç sonrası dizileme verileri bulunan 61 hastada viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazda ortaya çıkan substitüsyonların oranı remdesivir ile tedavi edilen hastalarda plasebo uygulananlardaki orana benzer bulunmuştur. Remdesivir ile tedavi edilen 2 hastada, RNA'ya bağımlı RNA polimerazda daha önce direnç seçimi deneyleriyle (V792I veya C799F) tanımlanan ve remdesivir duyarlılığının kat değişiklik sergileyerek (≤ 3.4 kat) azalmasıyla ilişkilendirilen substitüsyonlar gözlenmiştir. Remdesivir ile tedavi edilen hastalarda gözlenen diğer hiçbir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz substitüsyonu remdesivire dirençle ilişkilendirilmemiştir.

GS-US-540-5773 Çalışmasında, remdesivir ile tedavi edilen ve başlangıç ve başlangıç sonrası dizileme verileri bulunan 19 hasta arasından 4 hastada viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazda substitüsyonlar (nsp12) gözlenmiştir. T76I, A526V, A554V ve C697F substitüsyonları remdesivir direnciyle ilişkili bulunmamıştır (duyarlılıkta ≤ 1.45 kat değişiklik). Replikasyon eksikliği nedeniyle, E665K substitüsyonunun remdesivire duyarlılık üzerindeki etkisi belirlenememiştir.

GS-US-540-9012 Çalışmasında, başlangıç ve başlangıç sonrası sekanslama verileri bulunan 244 hasta arasında, plasebo ile karşılaştırıldığında remdesivir ile tedavi edilen hastalarda viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazda ortaya çıkan substitüsyonların oranının benzer olduğu tespit edilmiştir. Remdesivir ile tedavi edilen bir hastada, RNA'ya bağımlı RNA polimerazda (A376V) bir substitüsyon ortaya çıkmış ve bu durum, *in vitro* remdesivir duyarlılığında bir azalma (12,6 kat) ile ilişkilendirilmiştir. Remdesivir ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen RNA'ya bağımlı RNA polimerazda veya replikasyon-transkripsiyon kompleksinin diğer proteinlerinde başka hiçbir substitüsyon remdesivire dirençle ilişkilendirilmemiştir.

GS-US-540-5912 Çalışmasında, başlangıç ve başlangıç sonrası dizileme verileri bulunan 60 hasta arasından remdesivir ile tedavi edilen 8 hastada viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazda substitüsyonlar olduğu görülmüştür. Remdesivir ile tedavi edilen 4 hastada, RNA'ya bağımlı RNA polimerazda substitüsyonlar (M794I, C799F veya E136V) görülmüş ve bunlar, remdesivire *in vitro* duyarlılığın (≤ 3.5 kat) azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Remdesivir ile tedavi edilen hastalarda tespit edilen diğer RNA'ya bağımlı RNA polimeraz substitüsyonlarının hiçbirisi remdesivire dirençle ilişkilendirilmemiştir.

GS-US-540-5823 Çalışmasında, başlangıç ve başlangıç sonrası dizileme verileri bulunan hastalar arasından remdesivir ile tedavi edilen 23 hastanın birinde viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazda (A656P ve G670V) substitüsyonlar gözlenmiştir. Gözlenen substitüsyonlar, remdesivir direnci ile ilişkilendirilmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

COVID-19'lu hastaların yer aldığı klinik çalışmalar

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

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, hastanede yatan ve alt solunum yolunda tutulum kanıtı olan COVID-19'lu yetişkin hastalarda 1 gün için günde bir kez 200 mg remdesivir ve ardından 9 güne kadar günde bir kez 100 mg remdesivir (toplam 10 güne kadar intravenöz uygulanan tedavi) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, hastanede yatan 1062 hasta alınmıştır: Hafif/orta şiddette hastalığı olan 159 (%15) hasta (her iki tedavi grubunda %15) ve şiddetli hastalığı olan 903 (%85) hasta (her iki tedavi grubunda %85). Hafif/orta şiddette hastalık, oksijen desteği olmadan $SpO_2 > \%94$ ve solunum hızı < 24 nefes/dakika olarak



tanımlanmış ve 943 hastada (%88.7) saptanmış; şiddetli hastalık, oda havasında SpO₂ ≤%94 veya solunum hızı ≥24 nefes/dakika ve oksijen desteği ihtiyacı ya da mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak tanımlanmıştır. Toplam 285 hastanın (%26.8) (remdesivir alan n=131) mekanik ventilasyon/ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanan hastalar olduğu kaydedilmiştir. Hastalar, standart bakımın yanı sıra remdesivir (n=541) veya plasebo (n=521) almak üzere 1:1 oranında randomize edildi ve çalışmaya kayıt sırasında hastalığın şiddetine göre katmanlandırıldı.

Başlangıç ortalama yaşı 59 idi ve hastaların %36'sı 65 yaş ve üzerindeydi. Hastaların %64'ü erkek, %53'ü Beyaz, %21'i Siyah ve %13'ü Asyalıydı. En yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%51), obezite (%45), tip 2 diyabet (%31); komorbiditelerin dağılımının iki tedavi grubunda benzer olduğu görülmüştür.

Hastaların yaklaşık %38,4'ü (208/541) remdesivir ile 10 günlük tedavi kürü almıştır.

Primer klinik sonlanım noktası, randomizasyonun ardından 29 gün içinde iyileşme süresi olarak belirlenmiş, hastaneden taburcu olmuş (aktivite sınırı ile veya sınır olmadan ve evde oksijen gerekliliği ile veya gereklilik olmadan) veya oksijen desteğine ihtiyaç duymaksızın hastanede yatan ve artık tıbbi bakıma ihtiyaç duymayanlar olarak tanımlanmıştır. Medyan iyileşme süresi, plasebo grubundaki 15 güne kıyasla remdesivir grubunda 10 gün idi [iyileşme hızı oranı 1,29; (%95 CI 1.12 – 1.49), p<0.001].

Çalışmaya alınma zamanında hafif-orta şiddette hastalık görülen hasta gruplarında (n=159) iyileşmeye kadar geçen sürede herhangi bir fark görülmemiştir. İyileşmeye kadar geçen medyan süre, remdesivir grubunda 5 gün ve plasebo grubunda 7 gün olmuş (iyileşme olasılık oranı 1.10; [%95 GA 0.8 ila 1.53]); sıralama ölçeğinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, 15. günde remdesivir grubundaki iyileşme olasılığı şu şekilde kaydedilmiştir: olasılık oranı, 1.2; [%95 GA 0.7 ila 2.2, p=0.562].

Çalışmaya alınma zamanında şiddetli hastalık görülen hastalarda (n=903), iyileşmeye kadar geçen medyan süre, plasebo grubunda 19 güne kıyasla remdesivir grubunda 12 gün olmuş (iyileşme olasılık oranı 1.34; [%95 GA 1.14 ila 1.58]; p <0.001); sıralama ölçeğinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, 15. günde remdesivir grubundaki iyileşme olasılığı şu şekilde kaydedilmiştir: olasılık oranı, 1.6; [%95 GA 1.3 ila 2.0].

Genel olarak, sıralama ölçeğindeki iyileşme olasılığının, plasebo grubuna kıyasla 15. günde remdesivir grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (olasılık oranı, 1,6; [%95 GA 1.3 ila 1.9], p <0.001).

Genel popülasyonda 29 günlük mortalite remdesivir grubu için %11.6 iken plasebo grubu için %15.4 olmuştur (tehlike oranı 0.73; [%95 GA 0.52 ila 1.03]; p=0.07). 29 günlük mortalitenin sıralama ölçeğine göre post-hoc analizi Tablo 8'de verilmektedir.



Tablo 8: NIAID ACTT-1 çalışmasında başlangıçtaki sıralama ölçeğine^a göre 29 Günlük mortalite sonuçları

	Başlangıçtaki Sıralama Ölçeği			
	5		6	
	Düşük akışlı oksijen gerektiren		Yüksek akışlı oksijen veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon gerektiren	
	Remdesivir (N=232)	Plasebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Plasebo (N=98)
29 günlük mortalite	4.1	12.8	21.8	20.6
Tehlike oranı^b (%95 GA)	0.30 (0.14, 0.64)		1,02 (0,54, 1,91)	

a Önceden belirlenmiş bir analiz değildir.

b Başlangıçtaki sıralama ölçeği alt grupları için tehlike oranları, tabakalandırılmamış Cox orantılı tehlikeler modellerinden elde edilmiştir.

Şiddetli COVID-19 Hastalarının Yer Aldığı GS-US-540-5773 Çalışması

En az 12 yaşında, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan, oda havasında oksijen satürasyonu $\leq$ %94 olarak saptanan ve radyolojik pnömoni kanıtı bulunan hastaların yer aldığı randomize, açık etiketli, çok merkezli bir klinik çalışmada (5773 Çalışması), 5 gün remdesivir alan 200 hasta ile 10 gün remdesivir alan 197 hasta karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara 1. günde 200 mg remdesivir ve sonraki günlerde günde bir kez 100 mg remdesivir artı standart tedavi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası, 7 puanlık bir sıralama ölçeğinde yapılan değerlendirmeye göre hastaneden taburcu olma ile oksijen ve ventilasyon desteği ihtiyacının artması ve ölüm aralığında değişmek üzere 14. gündeki klinik durum olarak belirlenmiştir.

Toplam 10 günlük remdesivir kürüne randomize edilen hastalar için 14. günde iyileşme olasılığı, 5 günlük kürüne randomize edilenlere kıyasla 0.67 (olasılık oranı); [%95 GA 0.46 ila 0.98] olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, başlangıçtaki klinik durumda istatistiksel olarak anlamlı dengesizlikler olduğu gözlenmiştir. Başlangıçtaki gruplar arası farklar için ayarlama yapıldıktan sonra, 14. günde iyileşme olasılığının 0.75 (olasılık oranı); [95% GA 0.51 ila 1.12] olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca, başlangıçtaki gruplar arası farklar için ayarlama yapıldığında, 5 günlük ve 10 günlük gruplarda iyileşme oranları veya mortalite oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite 5 ve 10 günlük tedavi gruplarında sırasıyla %12 ve %14 olarak kaydedilmiştir.

Hastalık progresyonu riski yüksek olan, doğrulanmış COVID-19'lu hastaların yer aldığı GS-US-540-9012 Çalışması

Hastaneye yatış gerektirebilecek hastalık progresyonu için en az bir risk faktörü olan doğrulanmış COVID-19'lu 8 adolesan (en az 40 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzeri) dahil 562 hastanın ayakta tedavi koşullarında remdesivir ile tedavisinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir klinik çalışma. Hastalık progresyonu için risk faktörleri şu şekilde tanımlanmıştır: $\geq$ 60 yaş, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık, diabetes mellitus, obezite, bağışıklık sisteminin baskılanmış olması, kronik hafif veya orta dereceli böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, mevcut kanser veya orak hücre hastalığı. Aşı olmuş olan hastalar, çalışmadan hariç tutulmuştur.



Remdesivir ile tedavi uygulanan hastalara 1. gün 200 mg ve sonraki günlerde günde bir kez 100 mg olmak üzere toplam 3 gün süreyle intravenöz yoldan tedavi verilmiştir. Hastalar, nitelikli bakım tesisinde kalıyor olma (evet/hayır), yaş (<60 ve ≥60 yaş) ve bölgeye göre (ABD ve ABD dışı) gruplanarak remdesivir (n=279) veya plasebo (n=283) artı standart tedavi almak üzere 1:1 randomize edilmiştir.

Başlangıçta, ortalama yaşın (hastaların %30'u 60 yaş ve üzeri olmak üzere) 50 olduğu; hastaların %52'si erkek, %80'i Beyaz, %8'i Siyah, %2'si Asyalı, %44'ü Hispantik veya Latin kökenli olmak üzere, medyan vücut kütle indeksinin 30.7 kg/m² olduğu kaydedilmiştir. En yaygın komorbiditelerin diabetes mellitus (%62), obezite (%56) ve hipertansiyon (%48) olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi semptomların medyan (Q1, Q3) süresi 5 (3.6) gün olarak saptanmış; medyan viral yükün başlangıçta 6.3 log₁₀ kopya/mL olduğu belirlenmiştir. Başlangıçta, demografik özelliklerin ve hastalık özelliklerinin remdesivir grubu ve plasebo grubu arasında benzer olduğu kaydedilmiştir. İsteğe bağlı biyobelirteç örneklerinin araştırma amaçlı post hoc analizi, hastaların %14.8'inin başlangıçta seroloji pozitif ve %37.7'sinin serolojik negatif olduğunu göstermiştir (hastaların %47.5'i isteğe bağlı biyobelirteç örneği toplanmasına olur vermemiştir).

Primer sonlanım noktası, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış (en az 24 saat akut bakım olarak tanımlanmak üzere) veya 28 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite kaydedilen hastaların oranı olarak belirlenmiştir. Olaylar (COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış veya 28 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite), remdesivir ile tedavi edilen 2 (%07) hastada ve eşzamanlı olarak plaseboya randomize edilen 15 (%5.3) hastada meydana gelmiş; böylece, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış veya tüm nedenlere bağlı mortalite bakımından plaseboya kıyasla %87'lik bir azalma olduğu görülmüştür (tehlike oranı, 0.134 [%95 GA, 0.031 ila 0.586]; p=0.0076). Mutlak risk azalmasının %4.6 olduğu gözlenmiştir (%95 GA, %1.8 ila %7.5). Yirmi sekizinci gün itibarıyla ölüm olayı gözlenmemiştir. Toplam 17 hastaneye yatış olayının altısının başlangıçtaki serolojik durumu bilinen katılımcılarda meydana geldiği kaydedilmiştir (seroloji pozitif: remdesivir grubunda n=0 ve plasebo grubunda n=2; seroloji negatif: remdesivir grubunda n=2 ve plasebo grubunda n=2). Bu 17 hastaneye yatış olayının on biri başlangıçtaki serolojik durumu bilinmeyen katılımcılarda meydana gelmiş; bu katılımcıların tamamının plasebo grubunda yer aldığı, hiçbirinin remdesivir grubunda olmadığı kaydedilmiştir. Serolojik durumu bilinen hasta sayısı az ve olay oranları genel olarak düşük olduğundan, serolojik duruma göre gruplanan alt gruplarda etkililik hakkında bir sonuca varılması mümkün değildir.

Böbrek yetmezliği olan COVID-19'lu hastalarda GS-US-540-5912 Çalışması

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada (GS-US-540-5912 Çalışması), doğrulanmış COVID-19 ve böbrek yetmezliği ile hastaneye yatırılan 243 yetişkin hastada 1 gün boyunca günde bir kez 200 mg remdesivir ve ardından 4 gün boyunca günde bir kez 100 mg remdesivir (toplam 5 güne kadar intravenöz yoldan uygulanan tedavi) değerlendirilmiştir. Çalışmaya akut böbrek hasarı (serum kreatinin düzeyinde %50'lik bir artışın destekleyici tedaviye rağmen 48 saatlik bir süre içinde ≥6 saat sürmesi) olan 90 hasta (%37), KBH tanılı (eGFR <30 mL/dakika) 64 hasta (%26) ve hemodiyaliz gerektiren SDBH tanılı (eGFR <15 mL/dakika) 89 hasta (%37) dahil edilmiştir. Hastalar SDBH, yüksek akışlı oksijen ihtiyacı ve bölgeye (ABD ve ABD dışı) göre gruplanarak remdesivir (n=163) veya plasebo (n=80) artı standart tedavi almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Başlangıçta (hastaların %62'si 65 yaş ve üstü grupta olmak üzere) ortalama yaşın 69 olduğu; hastaların %57'sinin erkek, %67'sinin Beyaz, %26'sının Siyah ve %3'ünün Asyalı olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçtaki en yaygın risk faktörleri hipertansiyon (%89), diyabet (%79) ve kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık (%51) olup; risk faktörlerinin dağılımının iki



tedavi grubu arasında benzer olduğu görülmüştür. Başlangıçta toplam 45 hastanın (%19) yüksek akışlı oksijen ve 144 hastanın (%59) düşük akışlı oksijen aldığı, 54 hastada (%22) oda havasında solunumun devam ettiği ve hiçbir hastaya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulanmadığı kaydedilmiştir. Toplam 182 hastanın (%75) renal replasman tedavisi almadığı ve 31 hastanın (%13) COVID-19 aşısı olduğu belirlenmiştir. Çalışma, fizibilite sorunları nedeniyle zamanından önce kapatılmış ve beklenenden düşük sayıda olgunun kaydedilmesi nedeniyle primer (29. güne kadar tüm nedenlere bağlı ölüm veya IMV) ve sekonder etkililik sonlanım noktalarının değerlendirilmesi için yeterli güce ulaşamamıştır.

QT

60 sağlıklı gönüllüye tek tedavi olarak 600 mg remdesivir uygulanan kapsamlı bir QT/QTc çalışmasında, QTc aralığı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

GS-US-540-5823 Çalışması, en az 28 günlük ve en az 3 kg ağırlığında olan COVID-19'lu pediyatrik hastalarda (n=53) remdesivirin farmakokinetik özelliklerinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği, tek tedavi kollu, açık etiketli bir çalışmadır. Etkililik sonlanım noktaları sekonder olup tanımlayıcı yaklaşımla analiz edildiğinden, dikkatle yorumlanmalıdır. Çalışma halen devam etmektedir.

Vücut ağırlığı ≥ 40 kg olan hastalara 1. Gün 200 mg remdesivir ve sonraki günlerde günde bir kez 100 mg remdesivir (yetişkin dozu) verilmiş; vücut ağırlığı ≥ 3 kg ve <40 kg olan hastalara 1. Gün 5 mg/kg remdesivir ve sonraki günlerde günde bir kez 2.5 mg/kg remdesivir verilmiştir. Remdesivire medyan (aralık) maruziyet 5 (1, 10) gün olarak saptanmıştır.

Başlangıçta, medyan yaşı 7 (aralık: 0.1 ila 17 yaş), hastaların %57'sinin kız çocuğu ve medyan vücut ağırlığının 24.6 kg (aralık: 4 kg ila 192 kg) olduğu kaydedilmiştir. Toplam 19 hastanın (%37) obez olduğu (yaşa göre VKİ: ≥ 95 . persentil) kaydedilmiştir, bu hastaların 1, 2, 3, 4 ve 8. Kohortlardaki dağılımı sırasıyla 7 (%58), 2 (%17), 3 (%27), 3 (%27) ve 4 (%80) şeklindedir. Başlangıçta, toplam 12 hastada (%23) invaziv mekanik ventilasyon (7 puanlık bir sıralama ölçeğindeki skor: 2), 18 hastada (%34) invaziv olmayan ventilasyon veya yüksek akışlı oksijen (skor: 3), 10 hastada (%19) düşük akışlı oksijen (skor: 4) ve 13 hastada (%25) oda havasında (skor: 5) solunum kaydedilmiştir. İlk remdesivir dozundan önce semptomların genel medyan (Q1, Q3) süresi ve hastanede kalış süresi sırasıyla 5 (3, 7) gün ve 1 (1, 3) gün olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın genel popülasyonunda, klinik durumda başlangıca göre medyan (Q1, Q3) değişikliğin (ölüm [skor: 1] ile hastaneden taburcu olma [skor: 7] arasında değişen 7 puanlık bir sıralama ölçeğinde değerlendirilerek) 10. günde +2.0 (1.0, 4.0) puan olduğu görülmüştür. Başlangıçta sıralama skoru ≤ 5 puan olanlar arasında, 10. günde klinik durumunda ≥ 2 puanlık iyileşme olanların oranı %75.0 (39/52) ve iyileşmeye kadar geçen medyan (Q1, Q3) süre 7 (5, 16) gün olmuştur. Genel olarak, hastaların %60'ı 10. güne kadar taburcu edilmiştir. Hastaların %92'sinin (49/53), COVID-19 tedavisi için immünomodülatör ve anti-inflamatuvar ajanlar dahil olmak üzere remdesivir dışında en az 1 eşzamanlı ilaç aldığı kaydedilmiştir. Çalışma sırasında üç hasta hayatını kaybetmiştir.



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Remdesivirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerde ve COVID-19'lu hastalarda incelenmiştir.

Emilim:

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde remdesivirin farmakokinetik özellikleri ve dolaşımdaki baskın metabolit GS-441524 değerlendirilmiştir. Remdesivirin yetişkin doz rejiminin intravenöz olarak uygulanmasının ardından doz seviyesinden bağımsız olarak infüzyon sonunda pik plazma konsantrasyonu gözlenmiştir ve ardından bu konsantrasyon yaklaşık 1 saatlik yarı ömürle hızla düşüş göstermiştir. 30 dakikalık bir infüzyon başlangıcından 1,5 ila 2 saat sonra GS-441524'ün pik plazma konsantrasyonları gözlenmiştir.

Dağılım:

Remdesivir, insan plazma proteinlerine yaklaşık olarak %93 oranında bağlanır (ex vivo veriler) ve serbest fraksiyonu %6.4 ila %7.4 arasında değişir. Bağlanma, 1 ila 10 µM aralığındaki ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır ve remdesivir bağlanmasının doygunluğuna dair kanıt yoktur. Sağlıklı gönüllerde 150 mg'lık tek bir [¹⁴C]-remdesivir dozunun ardından, [¹⁴C]-radyoaktivitesinin kan:plazma oranı, infüzyon başlangıcından 15 dakika sonra yaklaşık 0.68 olup zamanla artarak 5 saatte 1,0 oranına ulaştı; bu durum, remdesivir ve metabolitlerinin plazmaya veya kanın hücresel bileşenlerine diferansiyel dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur.

Biyotransformasyon:

Remdesivir, farmakolojik olarak aktif nükleozid analogu trifosfat GS-443902'e büyük oranda metabolize olur (intrasellüler olarak oluşmuştur). Metabolik aktivasyon yolağı esterazlar tarafından hidrolizi içerir ve bu da, ara metabolit GS-704277'nin oluşumuna yol açar. Karaciğerdeki karboksilesteraz 1 ve katepsin A, remdesivir metabolizmasının sırasıyla %80 ve %10'undan sorumlu esterazlardır. Fosforilasyonu takiben fosforamidat bölünmesi, aktif trifosfat GS-443902'yi meydana getirir. Fosforile edilen tüm metabolitlerin defosforilasyonu, kendisi verimli bir şekilde yeniden fosforile edilmeyen nükleozid metaboliti GS-441524'ün oluşumuyla sonuçlanabilir. Remdesivir ve/veya metabolitlerinin desiyantasyonu ve ardından rodanaz aracılı dönüşümü, tiyosiyanat anyonu üretir. Remdesivir ile 100 mg ve 200 mg uygulama sonrasında tespit edilen tiyosiyanat düzeylerinin, insan plazmasındaki endojen düzeyin anlamlı ölçüde altında olduğu gözlenmiştir.

Eliminasyon:

150 mg'lık tek bir İV [¹⁴C]-remdesivir dozunun ardından, dozun ortalama toplam geri kazanımı %92 olup bunun yaklaşık %74 ve %18'i sırasıyla idrar ve dışkıda geri kazanılmıştır. İdrarda geri kazanılan remdesivir dozunun çoğu GS-441524 (%49) iken %10'luk kısım remdesivir olarak geri kazanılmıştır. Bu veriler renal klirensin GS-441524 için başlıca eliminasyon yolağı olduğunu göstermektedir. Remdesivir ve GS-441524'ün ortalama terminal yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 1 ve 27 saat olmuştur.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.



COVID-19’lu yetişkinlerde remdesivir ve metabolitlerinin farmakokinetik özellikleri

COVID-19’lu yetişkinlerde remdesivir ve metabolitlerinin farmakokinetik maruziyetleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: COVID-19’lu yetişkinlerde İV 100 mg remdesivir uygulamasından sonra remdesivirin ve metabolitlerinin (GS-441524 ve GS-704277) çoklu doz FK parametreleri^a

Parametreler Ortalama ^b (%95 GA)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{maks} (ng/mL)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
EAA _{tau} (ng•sa/mL)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/mL)	ND	61.5 (56.5, 66.8)	ND

GA=Güven aralığı; ND=Tespit edilemeyen değer (doz sonrası 24. saatte)

a. 3 gün süreyle 30 dakikalık İV remdesivir infüzyonu için popülasyon FK tahminleri (GS-US-540-9012 Çalışması, n=147).

b. Geometrik ortalama tahminleri

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve ırk

Cinsiyet, ırk ve yaşa dayalı olarak, remdesivir maruziyetlerindeki farmakokinetik farklılıklar, popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet ve ırkın, remdesivir ve metabolitlerinin (GS 704277 ve GS 441524) farmakokinetik özelliklerini etkilemediği görülmüştür. GS 441524 metabolitinin farmakokinetik maruziyetleri, hastanede yatan COVID-19’lu ≥ 60 yaş grubu hastalarda orta derecede artmakla birlikte, bu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Gebelik

CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) çalışmasında remdesivir ve metabolitlerinin (GS-441524 ve GS-704277) ortalama maruziyet değerlerinin (EAA_{tau}, C_{maks}, ve C_{tau}) gebe kadınlar ve gebe olmayıp çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar arasında benzer olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik hastalar

Remdesivir ve dolaşımdaki metabolitleri için (GS-704277 ve GS-441524) sağlıklı gönüllüler ile COVID-19’lu yetişkin ve pediyatrik hastaların yer aldığı çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş veriler kullanılarak geliştirilen popülasyon farmakokinetiği modelleri, ≥ 28 gün ila < 18 yaş arası ve ≥ 3 kg ağırlığında olan 50 pediyatrik hastada (GS-US-540-5823 Çalışması) farmakokinetik maruziyetlerin tahmin edilmesi için kullanılmıştır (Tablo 10). Uygulanan dozlarda remdesivir (%44 ila %147), GS-441524 (%-21 ila %25) ve GS-704277 (%7 ila %91) için bu hastalarda kaydedilen geometrik ortalama maruziyetler (EAA_{tau}, C_{maks} ve C_{tau}), hastaneye yatırılan COVID-19’lu yetişkinlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu artışlar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.



Tablo 10: Hastaneye yatırılan COVID-19’lu pediyatrik ve yetişkin hastalarda kararlı durum plazma remdesivir, GS-441524 ve GS-704277 düzeylerinin farmakokinetik parametre^a tahminleri

Parametreler Ortalama ^b	Pediyatrik hastalar					Hastaneye yatırılan yetişkin hastalar (N=277)
	1. Kohort	8. Kohort	2. Kohort	3. Kohort	4. Kohort	
	12 ila <18 Yaş ve ≥40 kg (N=12)	<12 Yaş ve ≥40 kg (N=5)	28 Gün ila <18 Yaş ve 20 ila <40 kg (N=12)	28 Gün ila <18 Yaş ve 12 ila <20 kg (N=11)	28 Gün ila <18 Yaş ve 3 ila <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C _{maks} (ng/mL)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
EAA _{tau} (sa•ng/mL)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C _{maks} (ng/mL)	197	162	181	158	202	170
EAA _{tau} (sa•ng/mL)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C _{tau} (ng/mL)	98.3	76.2	73.8	69.4	78.4	78.4
GS-704277						
C _{maks} (ng/mL)	307	278	423	444	390	233
EAA _{tau} (sa•ng/mL)	815	537	754	734	691	501

a FK parametreleri, remdesivir infüzyonlarının süresi 0.5 saat olmak üzere PopFK modellemesi kullanılarak simüle edilmiştir.

b Geometrik ortalama tahminleri.

Hastaneye yatırılan pediyatrik hastalar GS-US-540-5823 Çalışmasında yer alan hastalardır; bu hastalara toplam tedavi süresi 10 günü geçmeyecek şekilde, 1. Gün 200 mg ve sonraki günlerde günde bir kez 100 mg remdesivir (1. Kohort ve 8. Kohort) veya 1. Gün 5 mg/kg ve sonraki günlerde günde bir kez 2.5 mg/kg remdesivir (2-4. Kohortlar) uygulanmıştır.

Hastaneye yatırılan yetişkin hastalar CO-US-540-5844 Çalışmasında (şiddetli COVID-19 hastalarında remdesivirin güvenliliğinin ve antiviral aktivitesinin değerlendirildiği bir faz 3 randomize çalışma) yer alan hastalardır; bu hastalara 1. Gün 200 mg ve sonraki günlerde günde bir kez 100 mg remdesivir (toplam tedavi süresi: 10 gün) uygulanmıştır.

Böbrek yetmezliği

Remdesivir ve metabolitlerinin (GS 441524 ve GS-704277) ve yardımcı madde SBECD’nin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı bireylerde ve hafif (eGFR 60-89 mL/dakika), orta (eGFR 30-59 mL/dakika), şiddetli (eGFR 15-29 mL/dakika) böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz gerektiren ya da gerektirmeyen SDBH (eGFR <15 mL/dakika) olan hastalarda 100 mg’a kadar tek doz remdesivir verilmesinin ardından (Tablo 11) ve bir Faz 3 çalışmada 1. günde 200 mg remdesivir ve ardından 2. günden 5. güne kadar 100 mg remdesivir alan böbrek fonksiyonu ciddi ölçüde azalmış (eGFR <30 mL/dakika) COVID-19’lu hastalarda (Tablo 12) değerlendirilmiştir.

Remdesivirin farmakokinetik maruziyeti böbrek fonksiyonundan veya remdesivir uygulamasının diyaliz zamanlamasına yakınlığından etkilenmemiştir. GS-704277, GS-441524 ve SBECD maruziyeti, böbrek yetmezliği olanlarda böbrek fonksiyonu normal olanlara kıyasla sırasıyla 2.8 kat, 7.9 kat ve 20 kat daha yüksek bulunmuş olup mevcut sınırlı güvenlik verilerine göre klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Diyalize girenler de dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalar için remdesivir dozunun ayarlanması gerekmez.



Tablo 11: Remdesivir ve metabolitlerinin (GS-441524 ve GS-704277) tek doz farmakokinetik parametrelerinin^a böbrek fonksiyonu azalmış yetişkin gönüllüler^b (hafif, orta, şiddetli böbrek yetmezliği ve SDBH) ile böbrek fonksiyonu normal olan gönüllüler^a arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

GLSM Oranı ^c (%90 GA)	60-89 mL/dakika N=10	30-59 mL/dakika N=10	15-29 mL/dakika N=10	<15 mL/dakika		
				Hemodiyaliz öncesi N=6	Hemodiyaliz sonrası N=6	Diyaliz yok N=3
Remdesivir						
C _{maks} (ng/mL)	96.0 (70.5, 131)	120 (101, 142)	97.1 (83.3, 113)	89.1 (67.1, 118)	113 (79.4, 160)	93.9 (65.4, 135)
EAA _{sonsuz} (sa•ng/mL)	99.5 (75.3, 132)	122 (97.5, 152)	94 (83.0, 107)	79.6 (59.0, 108)	108 (71.5, 163)	88.9 (55.2, 143)
GS-441524						
C _{maks} (ng/mL)	107 (90, 126)	144 (113, 185)	168 (128, 220)	227 (172, 299)	307 (221, 426)	300 (263, 342)
EAA _{sonsuz} ^d (sa•ng/mL)	119 (97, 147)	202 (157, 262)	326 (239, 446)	497 (365, 677)	622 (444, 871)	787 (649, 953)
GS-704277						
C _{maks} (ng/mL)	225 (120, 420)	183 (134, 249)	127 (96.1, 168)	143 (100, 205)	123 (83.6, 180)	176 (119, 261)
EAA _{sonsuz} (sa•ng/mL)	139 (113, 171)	201 (148, 273)	178 (127, 249)	218 (161, 295)	206 (142, 297)	281 (179, 443)

GA=güven aralığı; GLSM=geometrik en küçük kareler ortalaması

- a Maruziyetler, özel bir Faz 1 böbrek yetmezliği çalışması olan GS-US-540-9015 çalışmasından bölümlü olmayan analiz kullanılarak tahmin edilmiştir; 100 mg'a kadar tek doz uygulanmıştır; böbrek yetmezliği olan her bir gönüllü, çalışmaya normal böbrek fonksiyonu (eGFR ≥ 90 mL/dak/1.73m²), aynı cinsiyet, benzer vücut kütle indeksi (VKİ (± 20)) ve benzer yaş (± 10 yaş) ile kaydedilen yetişkin bir gönüllüyle eşleştirilmiştir
- Böbrek fonksiyonu azalmış gönüllüler ve böbrek fonksiyonu normal olan eşleştirilmiş yetişkin gönüllüler aynı remdesivir dozunu almıştır
- b eGFR, Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu denklemi kullanılarak hesaplanmış ve mL/dak/1.73 m² cinsinden ifade edilmiştir
- c Test grubundaki FK parametrelerin (böbrek fonksiyonu azalmış gönüllüler) referans grupla (böbrek fonksiyonu normal olan gönüllüler) karşılaştırılmasına ilişkin hesaplanan oran
- d Hemodiyaliz uygulanan gönüllüler için EAA_{0-72sa}

Tablo 12: Böbrek fonksiyonu ciddi ölçüde azalmış (eGFR <30 mL/dak /1.73 m²) COVID-19'lu yetişkinlere İV remdesivir uygulamasının (1. günde 200 mg, ardından 2-5. günlerde günde 100 mg) ardından remdesivir ve metabolitlerinin (GS-441524 ve GS-704277) farmakokinetik parametreleri^a

Parametre Ortalama ^b (persentil, 5., 95.)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{maks} (ng/mL)	2090 (953, 4120)	349 (80.2, 811)	232 (61.9, 594)
EAA _{tau} (sa•ng/mL)	1700 (1040, 2970)	7580 (1790, 18600)	919 (519, 1600)

- a 5 gün süreyle 30 dakikalık İV remdesivir infüzyonu için popülasyon FK tahminleri (GS-US-540-5912 Çalışması, n=90).
- b Geometrik ortalama tahminleri.



Karaciğer yetmezliği:

Remdesivir ve metabolitlerinin (GS-441524 ve GS-704277) farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerde ve orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh sınıfı B veya C) 100 mg'lık tek doz remdesivir sonrasında değerlendirilmiştir. Remdesivir ve GS-704277'nin ortalama maruziyet değerleri (EAA_{sonsuz} , C_{maks}) orta şiddette karaciğer yetmezliği olanlarda karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülere benzer ve şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda karaciğer fonksiyonu normal olanlardan 2.4 kat yüksek bulunmuş, bu artışın klinik açıdan anlamlı olmadığı kaydedilmiştir.

Hastaneye yatış

Şiddetli COVID-19 pnömonisiyle hastaneye yatırılan hastalarda remdesivirin farmakokinetik maruziyetleri, genellikle hastaneye yatırılmayan hastalardaki maruziyetlerle aynı aralıkta kalmıştır. GS-704277 ve GS-441524 metabolitlerinin düzeyleri orta derecede artmıştır.

Etkileşimler:

In vitro:

Remdesivir CYP3A4'ü inhibe etmiştir. Remdesivir veya metabolitleri GS-441524 ve GS-704277, fizyolojik olarak anlamlı konsantrasyonlarda (kararlı durum) CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2D6'yı inhibe etmemiştir. Remdesivir CYP450 enzimlerinin zamana bağlı bir inhibitörü değildir.

Remdesivir CYP1A2'yi, potansiyel olarak da CYP3A4'ü indüklemiş, ancak CYP2B6'yı indüklememiştir.

Veriler, remdesivir veya metabolitleri GS-441524 ve GS-704277 tarafından klinik olarak anlamlı herhangi bir UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 veya 2B7 inhibisyonu göstermemiştir. Remdesivir UGT1A1'yi inhibe etmiş ancak metabolitleri böyle bir inhibisyon yapmamıştır.

GS-441524 ve GS-704277 için, metabolizmanın tespit edilebildiği tek enzim UGT1A3 olmuştur.

Remdesivir OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 ve OATP1B3'ü inhibe etmiştir.

Remdesivir ve metabolitleri, fizyolojik olarak anlamlı konsantrasyonlarda *in vitro* ortamda P-gp ve BCRP'yi inhibe etmemiştir (bkz. bölüm 4.5).

In vivo:

Remdesivir ile yapılan klinik ilaç etkileşimi çalışmalarına göre, CYP1A2, CYP3A4 (deksametazon dahil), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 ve OATP1B3 substratları ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Toksikoloji

Remdesivirin rhesus maymunlara ve sıçanlara intravenöz olarak uygulanmasının (yavaş bolus) ardından, kısa tedavi sürelerinden sonra şiddetli renal toksisite meydana gelmiştir. 5, 10 ve 20 mg/kg/gün doz seviyelerinde 7 gün boyunca uygulama yapılan erkek rhesus maymunlarda, tüm doz seviyelerinde ortalama üre azotunda artış, ortalama kreatininde artış, renal tübüler atrofi, bazofili ve mikroskobik cisimcikler ve 20 mg/kg/gün doz seviyesinde bir hayvanın beklenmedik ölümüne yol açmıştır. En fazla 4 hafta süreyle >3 mg/kg/gün doz seviyeleri, sıçanlarda böbrek hasarı ve/veya disfonksiyonuna işaret eden bulgulara neden olmuştur. Remdesivirin dolaşımdaki baskın metabolitinin (GS-441524) sistemik maruziyeti, intravenöz olarak uygulanmasının ardından insanlarda insanlar için önerilen doz (RHD)'daki maruziyetin 0,1 katı (maymunlarda 5 mg/kg/gün) ve 0.3 katı (sıçanlarda 3 mg/kg/gün) idi.



Karsinogenez

Remdesivirin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek amacıyla uzun süreli hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Mutagenez

Remdesivir, bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyon testi dahil bir dizi analizde ve *in vivo* sıçan mikronükleus analizinde genotoksik bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi

Dişi sıçanlarda, remdesivirin çiftleşmeden 14 gün önce ve gebe kalma süresince sistemik olarak toksik bir dozda (10 mg/kg/gün) intravenöz olarak uygulandığı durumlarda corpora luteus, implantasyon yeri sayısı ve canlı embriyolarda azalmalar görülmüştür; dolaşımdaki baskın metabolit (GS-441524) maruziyetleri, RHD'deki maruziyetin 1.3 katı olmuştur. Bu doz seviyesinde dişi üreme performansında (çiftleşme, fertilite ve gebe kalma) herhangi bir etki görülmemiştir.

Remdesivir, sıçanlarda ve tavşanlarda, remdesivirin dolaşımdaki baskın metabolitinin (GS-441524) gebe hayvanlara, RHD'deki maruziyetinin en fazla 4 katı olan sistemik maruziyetlerde (AUC) uygulandığı durumlarda embriyofetal gelişim üzerinde hiçbir advers etki göstermemiştir.

Sıçanlarda, remdesivirin dolaşımdaki baskın metabolitinin (GS-441524) RHD'deki maruziyetine benzer sistemik maruziyetlerde (AUC) doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde hiçbir advers etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Betadeks sülfobütil eter sodyum
Hidroklorik asit (pH ayarlamak üzere) (E507)
Sodyum hidroksit (pH ayarlamak üzere) (E524)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da bahsi geçen tıbbi ürünler hariç olmak üzere, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya aynı hat üzerinden aynı anda uygulanmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakonlar:

36 ay

Rekonstitüe edilmiş ve seyreltilmiş infüzyonluk çözelti:

Seyreltilmiş infüzyonluk remdesivir çözeltisini 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında en fazla 24 saat veya bir soğutucuda (2-8°C) en fazla 48 saat saklayınız.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Tıbbi ürünün rekonstitüsyonu ve dilüsyonu sonrasındaki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.



6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I şeffaf cam flakon, elastomerik kapak ve geçme başlıklı alüminyum mühür.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 flakon karton kutuya paketlenmiştir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnfüzyonluk çözeltiyi aseptik koşullar altında ve uygulanacağı gün hazırlayın.

Çözelti ve kabın elverdiği durumlarda, remdesivir, uygulama öncesinde partikül madde ve renk değişikliği bakımından görsel olarak incelenmelidir. Partikül madde veya renk değişikliği olması halinde çözelti atılmalı ve çözelti yeniden hazırlanmalıdır.

Remdesivir, 30 ila 120 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmadan önce 19 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı ve 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisi içinde seyreltilmelidir.

İnfüzyonluk remdesivir çözeltisinin hazırlanması

Rekonstitüsyon

Saklanan flakonlar arasından gereken sayıda tek kullanımlık flakonu çıkarın. Her flakon için:

- Her flakon için uygun boyutta bir şırınga ve iğne kullanarak, 19 mL steril enjeksiyonluk su ilave etmek suretiyle infüzyonluk çözelti konsantresi için toz remdesiviri aseptik olarak rekonstitüe edin ve iğneyi flakon tıpasının ortasına sokun.
 - Steril enjeksiyonluk su vakumla flakonun içine çekilmezse flakonu atın.
- Remdesivir tozun rekonstitüsyonu için yalnızca **steril enjeksiyonluk su** kullanılmalıdır.
- Flakonu derhal 30 saniye boyunca çalkalayın.
- 2-3 dakika flakon içeriklerinin çökmesini bekleyin. Şeffaf bir çözelti elde edilmelidir.
- Flakonun içerikleri tamamen çözülmezse flakonu tekrar 30 saniye boyunca çalkalayın ve 2-3 dakika flakon içeriklerinin çökmesini bekleyin. Bu işlemi, flakon içerikleri tamamen çözünene kadar gereken sayıda tekrarlayın.
- Flakonu inceleyerek kap-kapakta hasar bulunmadığından ve çözeltinin partikül madde içermediğinden emin olun.
- Rekonstitüsyonun ardından hemen seyreltin.

Dilüsyon

Kazara mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için dikkatli olunmalıdır. Bu ürünün içinde koruyucu veya bakteriostatik ajan bulunmamasından dolayı, nihai parenteral çözeltinin hazırlanmasında aseptik teknik kullanılmalıdır. Mümkün olan durumlarda hazırlandıktan hemen sonra uygulanması önerilir.



Yetişkinler ve pediyatrik hastalar (en az 40 kg ağırlığında olanlar)

- Tablo 13'den yararlanarak infüzyon torbasına çekilecek 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisi hacmini belirleyin.

Tablo 13: Önerilen dilüsyon talimatları – Remdesivir infüzyonluk çözelti konsantresi için rekonstitüe toz

Remdesivir dozu	Kullanılacak 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) infüzyon torbası	9 mg/mL sodyum klorür(%0.9) infüzyon torbasından çekilecek ve atılacak hacim	Gereken rekonstitüe remdesivir hacmi
200 mg (2 flakon)	250 mL	40 mL	2 x 20 mL
	100 mL	40 mL	2 x 20 mL
100 mg (1 flakon)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

NOT: Şiddetli sıvı sınırlaması olan hastalar (örn. ARDS veya böbrek yetmezliği olan) için 100 mL ayrılmalıdır.

- Tablo 13 uyarınca uygun boyutta bir şırınga ve iğne kullanarak gerekli hacimde 9 mg/mL sodyum klorürü torbadan çekin ve atın.
- Tablo 13 uyarınca uygun boyutta bir şırınga kullanarak gerekli hacimde rekonstitüe edilmiş remdesiviri çekin. Remdesivir flakonunda kalan kullanılmayan kısmı atın.
- Gereken hacimde rekonstitüe edilmiş remdesiviri belirlenen infüzyon torbasına aktarın.
- Torbadaki çözeltiyi karıştırmak için torbayı 20 kez dikkatli bir şekilde ters çevirin. Çalkalamayın.
- Hazırlanan çözelti, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat veya buzdolabında (2 °C - 8°C) 48 saat boyunca stabil kalır.

Pediyatrik hastalar (en az 4 haftalık ve 3 kg ila 40 kg altında olanlar)

- 100 mg/20 mL (5 mg/mL) remdesivir konsantresini, %0.9 sodyum klorür kullanarak 1.25 mg/mL'lik sabit bir konsantrasyona seyreltin.
- 1.25 mg/mL'lik remdesivir infüzyonluk çözelti için gereken toplam infüzyon hacmi, Yükleme Dozu için 5 mg/kg ve her bir İdame Dozu için 2.5 mg/kg şeklindeki pediyatrik vücut ağırlığına dayalı dozlama rejimlerinden hesaplanır.
- Pediyatrik dozlama için küçük %0.9'luk sodyum klorür infüzyon torbaları (örn. 25, 50 veya 100 mL) veya uygun büyüklükte bir şırınga kullanılmalıdır. Önerilen doz, 1.25 mg/mL'lik hedef remdesivir konsantrasyonunu elde etmek üzere doza bağlı toplam hacimde İV infüzyon yoluyla uygulanır.
- 50 mL'den küçük hacimlerin uygulanması için şırınga kullanılabilir.

İnfüzyonun ardından en az 30 mL'lik 9 mg/mL sodyum klorür ile yıkayın.

İmha

Kullanılmayan tıbbi ürün veya atık materyaller, yerel gerekliliklere göre imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No:10-12 İç Kapı No:21

Ataşehir/İstanbul

Tel: 0216 559 03 00

Faks: 0216 504 87 39



8. RUHSAT NUMARASI

2023/446

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.11.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

