

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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 etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio.

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) in:

- pazienti adulti e pediatrici (di almeno 4 settimane di età che pesano almeno 3 kg) con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento)
- pazienti adulti e pediatrici (che pesano almeno 40 kg) che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19

(vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con remdesivir in ambiente ambulatoriale devono essere monitorati secondo la pratica locale. Utilizzare in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Posologia

Tabella 1. Dose raccomandata nei pazienti adulti e pediatrici

	Mediante infusione endovenosa		
	Pazienti adulti	Pazienti pediatrici (che pesano almeno 40 kg)	Pazienti pediatrici di almeno 4 settimane di età (che pesano almeno 3 kg ma meno di 40 kg)
Giorno 1 (singola dose di carico)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dal giorno 2 in poi (una volta al giorno)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabella 2. Durata del trattamento

	Pazienti adulti	Pazienti pediatrici (che pesano almeno 40 kg)	Pazienti pediatrici di almeno 4 settimane di età (che pesano almeno 3 kg ma meno di 40 kg)
Pazienti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare	Ogni giorno per almeno 5 giorni e non più di 10 giorni.	Ogni giorno per almeno 5 giorni e non più di 10 giorni.	Ogni giorno per un totale di 10 giorni.
Pazienti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa	Ogni giorno per 3 giorni , iniziando il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi.	Ogni giorno per 3 giorni , iniziando il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi.	Non applicabile.

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

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di remdesivir nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli sottoposti a dialisi. Tuttavia, i dati sulla sicurezza nei pazienti con compromissione renale severa e nefropatia in stadio terminale (*end stage renal disease*, ESRD) sono limitati (vedere paragrafo 4.4) e basati su un trattamento della durata di 5 giorni. La tempistica della somministrazione di remdesivir è indipendente dalla dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di remdesivir nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e severa (Child-Pugh Classe A, B, C) (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, i dati sulla sicurezza nei pazienti con compromissione epatica severa sono limitati e basati solo sulla somministrazione di una singola dose di 100 mg.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei bambini di età inferiore a 4 settimane che pesano meno di 3 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione immunocompromessa

La sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei pazienti immunocompromessi non sono state ancora stabilite. I dati disponibili sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

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 3. Velocità d'infusione raccomandata – per remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione, ricostituita e diluita, nei pazienti adulti e pediatrici che pesano almeno 40 kg

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

Tabella 4. Velocità d'infusione raccomandata –remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione, ricostituita e diluita, nei pazienti pediatrici di almeno 4 settimane di età che pesano almeno 3 kg ma meno di 40 kg

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione ^a
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min
50 mL	30 min	1,67 mL/min
	60 min	0,83 mL/min
	120 min	0,42 mL/min
25 mL	30 min	0,83 mL/min
	60 min	0,42 mL/min
	120 min	0,21 mL/min

a La velocità d'infusione può essere adattata in base al volume totale che deve essere infuso.

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, piresia, 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. Monitorare i pazienti durante e dopo la somministrazione di remdesivir per individuare eventuali reazioni di ipersensibilità come clinicamente appropriato. I pazienti trattati con remdesivir in ambiente ambulatoriale devono essere monitorati dopo la somministrazione secondo la pratica locale. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente rilevante, interrompere immediatamente la somministrazione di remdesivir e avviare un trattamento appropriato.

Compromissione renale

Prima dell'inizio della terapia con remdesivir e durante il trattamento, nei pazienti deve essere determinata l'eGFR in modo clinicamente appropriato. I dati relativi alla sicurezza ottenuti da pazienti con compromissione renale severa ed ESRD riportati nel corso dello Studio GS-US-540-5912 erano comparabili con il profilo di sicurezza noto di remdesivir. Tuttavia, i dati sulla sicurezza in questa popolazione di pazienti sono ancora limitati. Pertanto, considerando l'esposizione significativamente superiore al metabolita GS-441524, i pazienti con compromissione renale severa ed ESRD devono essere monitorati accuratamente per rilevare la comparsa di eventi avversi durante il trattamento con remdesivir (vedere paragrafo 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).

Pazienti immunocompromessi

Non è chiaro se la durata del trattamento di tre giorni sia sufficiente per eliminare il virus nei pazienti immunocompromessi, nei quali la dispersione virale è prolungata. Esiste il rischio potenziale di sviluppare resistenza. I dati disponibili sono limitati.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 212 mg di sodio per dose da 100 mg, equivalente al 10,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

A causa dell'antagonismo osservato *in vitro*, l'utilizzo concomitante di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandato.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su remdesivir

In vitro, remdesivir è un substrato per le esterasi nel plasma e nei tessuti, per l'enzima farmaco metabolizzante CYP3A4, ed è un substrato per i polipeptidi trasportatori di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e della glicoproteina P (P-gp). GS-704277 (un metabolita di remdesivir) è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3.

È stato condotto uno studio sulle interazioni farmaco-farmaco con remdesivir. La Tabella 5 riassume gli effetti farmacocinetici di farmaci studiati su remdesivir e i metaboliti GS-704277 e GS-441524.

Tabella 5. Effetto di altri farmaci su remdesivir e sui metaboliti GS-704277 e GS-441524

Farmaco co-somministrato Dose (mg)	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazione riguardante la co-somministrazione
Ciclosporina 400 dose singola	remdesivir: C_{max} ↑49% AUC_{inf} ↑89%	Non è necessario alcun adattamento della dose di remdesivir quando è co-somministrato con inibitori di OATP1B1 e OATP1B3.
	GS-704277: C_{max} ↑151% AUC_{inf} ↑197% GS-441524: C_{max} ↑17% AUC_{inf} ↔ Non sono attese interazioni quando remdesivir viene co-somministrato con inibitori di OATP1B1/1B3 e/o P-gp.	
Carbamazepina 300 due volte al giorno	remdesivir: C_{max} ↓13% AUC_{inf} ↓8% GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17% Non sono previste interazioni quando remdesivir viene co-somministrato con induttori forti del CYP3A4 o inibitori del CYP3A4.	Non è necessario alcun adattamento della dose di remdesivir quando è co-somministrato con induttori forti di CYP3A4 e/o P-gp.

NOTA: studio d'interazione condotto su volontari sani.

Effetti di remdesivir su altri medicinali

In vitro, remdesivir è un inibitore di CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3. Fino a quando i rispettivi dati clinici non saranno disponibili, la co-somministrazione di substrati sensibili di questi enzimi e/o trasportatori deve essere considerata con cautela. *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 sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanza). La maggior parte delle esposizioni è avvenuta nel secondo o terzo trimestre o in un trimestre non noto e i dati disponibili non indicano alcun rischio.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva ad esposizioni del metabolita principale di remdesivir paragonabili a quelle terapeutiche negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

A causa dell'esperienza molto limitata, remdesivir non deve essere somministrato durante il primo trimestre di gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non rendano necessario il trattamento con remdesivir. Può essere preso in considerazione l'uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Allattamento

Remdesivir e il suo principale metabolita sono escreti nel latte materno in quantità minime dopo la somministrazione endovenosa. Non si prevedono effetti clinici nei lattanti a causa del basso trasferimento nel latte materno e della scarsa biodisponibilità orale.

Poiché l'esperienza clinica è limitata, la decisione di allattare durante il trattamento deve essere presa dopo un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio.

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 6 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 6. Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	ipersensibilità
Non nota	reazione anafilattica, shock anafilattico
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea
<i>Patologie cardiache</i>	
Non nota	bradicardia sinusale*
<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>Esami diagnostici</i>	
Molto comune	tempo di protrombina prolungato
<i>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</i>	
Raro	reazione correlata all'infusione

*Segnalato nel contesto post-marketing, generalmente risoltosi entro 4 giorni dall'ultima somministrazione di remdesivir senza ulteriori interventi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In studi su volontari sani, l'aumento di alanina aminotransferasi (ALT), di aspartato aminotransferasi (AST) o di entrambe in soggetti che hanno ricevuto remdesivir era da 1,2 a 2,5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) (10%) o da 2,5 a 5 volte l'ULN (4%). In studi clinici in pazienti con COVID-19, l'incidenza dell'aumento delle transaminasi era simile nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo o allo standard di cura.

Tempo di protrombina prolungato

In uno studio clinico (NIAID ACTT-1) condotto su pazienti con COVID-19, l'incidenza del tempo di protrombina prolungato o dell'INR (per lo più inferiore a 2 volte l'ULN) era superiore nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo, senza differenze nell'incidenza degli eventi di sanguinamento tra i due gruppi. Nello studio GS-US-540-9012, l'incidenza dell'aumento del tempo di protrombina o dell'INR era simile nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo.

Pazienti con compromissione renale

Nello studio GS-US-540-5912, 163 pazienti ricoverati con diagnosi confermata di COVID-19 e lesione renale acuta, malattia renale cronica o ESRD in emodialisi hanno ricevuto remdesivir per un massimo di 5 giorni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). I dati sulla sicurezza relativi a questi pazienti erano comparabili con il profilo di sicurezza noto di remdesivir. In questo stesso studio, l'incidenza dell'aumento del tempo di protrombina o dell'INR era maggiore nei pazienti trattati con remdesivir rispetto a quelli trattati con placebo, senza differenze osservate nell'incidenza degli eventi di sanguinamento tra i due gruppi (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza di remdesivir nei bambini di almeno 4 settimane di età che pesano almeno 3 kg con COVID-19 si basa sui dati di uno studio clinico di fase 2/3, in aperto (studio GS-US-540-5823) che ha arruolato 53 pazienti che erano stati trattati con remdesivir (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse osservate erano in linea con quelle osservate negli studi clinici con remdesivir negli adulti.

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, codice ATC: J05AB16

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. Questo 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. Come meccanismo aggiuntivo, il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo può anche inibire la sintesi dell'RNA virale dopo la sua incorporazione nell'RNA virale stampo come conseguenza della lettura da parte della polimerasi virale che può verificarsi in presenza di concentrazioni di nucleotidi più elevate. Quando nell'RNA virale stampo è presente il nucleotide di remdesivir, l'efficienza dell'incorporazione del nucleotide naturale complementare è compromessa e questo inibisce la sintesi 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. Remdesivir ha inibito la replicazione del SARS-CoV-2 nelle linee cellulari continue dell'epitelio polmonare umano Calu-3 e A549-hACE2 con valori di EC₅₀ pari a 280 nM dopo 72 ore di trattamento e a 115 nM dopo 48 ore, rispettivamente. 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 nelle cellule A549-hACE2, HEP-2 ed in quelle epiteliali bronchiali umane normali.

Sulla base di test *in vitro*, remdesivir ha mantenuto un'attività antivirale simile (variazione < 2,5 volte del valore di EC₅₀) contro gli isolati clinici delle varianti del SARS-CoV-2, incluse le varianti Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526), Zeta (P.2) e Delta (B.1.617.2), rispetto agli isolati del ceppo precedente del SARS-CoV-2 (ceppo A). Analogamente, per gli isolati clinici della variante Omicron (incluse le varianti B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BQ.1.1 e XBB), remdesivir ha mantenuto la stessa attività antivirale (variazione ≤ 1,1 volte del valore di EC₅₀) rispetto a un isolato del ceppo A del SARS-CoV-2. L'attività antivirale di remdesivir contro le varianti del SARS-CoV-2 è riportata nella Tabella 7.

Tabella 7. Attività antivirale di remdesivir contro isolati clinici delle varianti di SARS-CoV-2

Ceppo SARS-CoV-2	Nomenclatura OMS	Sostituzioni chiave	EC ₅₀ (nM) di remdesivir	Grado di variazione della suscettibilità	Variazione della suscettibilità
A	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Alfa	P323L	192	1,58	Nessuna variazione ^a
B.1.351	Beta	P323L	141	1,19	Nessuna variazione ^a
P.1	Gamma	P323L	97	0,82	Nessuna variazione ^a
B.1.617.2	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Nessuna variazione ^a
B.1.429	Epsilon	P323L	210	1,94	Nessuna variazione ^a
P.2	Zeta	P323L	151	1,17	Nessuna variazione ^a
B.1.526	Iota	P323L	258	2,33	Nessuna variazione ^a
B.1.617.1	Kappa	P323L	77	0,63	Nessuna variazione ^a
C.37	Lambda	P323L	175	1,37	Nessuna variazione ^a
B.1.1.529/BA.1	Omicron	P323L	44	0,45	Nessuna variazione ^a
BA.2		P323L	25	0,23	Nessuna variazione ^a
BA.2.12.1		P323L	33	0,20	Nessuna variazione ^a
BA.2.75		P323L, G671S	32	0,30	Nessuna variazione ^a
BA.4		P323L	25	0,15	Nessuna variazione ^a
BA.4.6		P323L	92	0,64	Nessuna variazione ^a
BA.5		P323L	106	0,66	Nessuna variazione ^a
BF.5		P323L	134	0,94	Nessuna variazione ^a
BQ.1.1		Y273H, P323L	90	1,12	Nessuna variazione ^a
XBB		P323L, G671S	86	1,07	Nessuna variazione ^a

^a Variazioni ≤2,5 volte non sono significative. Nessuna variante mostra una riduzione della suscettibilità.

Resistenza

Colture cellulari

In colture cellulari sono stati selezionati isolati di SARS-CoV-2 con ridotta suscettibilità a remdesivir. In una selezione con GS-441524, il nucleoside principale di remdesivir, sono emersi gruppi di virus con combinazioni di sostituzioni degli aminoacidi in V166A, N198S, S759A, V792I, C799F e C799R nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale, con conseguenti variazioni della EC₅₀ da 2,7 a 10,4 volte. Quando introdotte singolarmente in un virus ricombinante wild-type mediante mutagenesi sito specifica, è stata osservata una suscettibilità a remdesivir ridotta da 1,7 a 3,5 volte. In una seconda selezione con remdesivir utilizzando un isolato del SARS-CoV-2 con sostituzione di P323L nella polimerasi virale, è emersa una sostituzione di un singolo aminoacido in V166L. Virus ricombinanti con sostituzioni in P323L da solo o in P323L+V166L in combinazione hanno mostrato, rispettivamente, variazioni della suscettibilità a remdesivir da 1,3 a 1,5 volte.

La profilazione della resistenza in coltura cellulare eseguita utilizzando il coronavirus (CoV) dei roditori, noto come virus dell'epatite murina, ha identificato due 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 nella coltura cellulare di remdesivir di 6 volte e attenuato la patogenesi del SARS-CoV in un modello murino. Quando introdotte singolarmente in un virus SARS-CoV-2 ricombinante, le sostituzioni corrispondenti in F480L e V557L hanno conferito ognuna una suscettibilità ridotta a remdesivir di 2 volte.

Studi clinici

Nello studio NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), tra i 61 pazienti per cui erano disponibili dati clinici sul sequenziamento al basale e post-basale, il tasso di sostituzioni emerse nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale era simile nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo. In 2 pazienti trattati con remdesivir sono state osservate sostituzioni nella RNA-polimerasi RNA-dipendente precedentemente identificate negli esperimenti di selezione della resistenza (V792I o C799F) e associate a una bassa variazione ($\leq 3,4$ volte) della suscettibilità a remdesivir. Non sono state osservate altre sostituzioni nella RNA-polimerasi RNA-dipendente nei pazienti trattati con remdesivir associate alla resistenza a remdesivir.

Nello studio GS-US-540-5773, tra i 19 pazienti trattati con remdesivir per cui erano disponibili dati clinici sul sequenziamento al basale e post-basale, in 4 pazienti sono state osservate sostituzioni nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale (nsp12). Le sostituzioni in T76I, A526V, A554V e C697F non sono state associate alla resistenza a remdesivir (variazione della suscettibilità $\leq 1,45$ volte). Non è stato possibile determinare l'effetto della sostituzione in E665K sulla suscettibilità a remdesivir per mancanza di replicazione.

Nello studio GS-US-540-9012, tra i 244 pazienti per cui erano disponibili dati clinici sul sequenziamento al basale e post-basale, il tasso di sostituzioni emerse nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale era simile nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo. In un paziente trattato con remdesivir è emersa una sostituzione nella RNA-polimerasi RNA-dipendente (A376V) che era associata a una riduzione della suscettibilità a remdesivir *in vitro* (12,6 volte). Non sono state osservate altre sostituzioni nella RNA-polimerasi RNA-dipendente o in altre proteine del complesso replicazione-trascrizione nei pazienti trattati con remdesivir associate alla resistenza a remdesivir.

Nello studio GS-US-540-5912, tra i 60 pazienti per cui erano disponibili dati di sequenziamento al basale e post-basale, in 8 pazienti trattati con remdesivir sono emerse sostituzioni nella RNA-polimerasi RNA virale-dipendente. In 4 pazienti trattati con remdesivir, sono emerse sostituzioni della RNA-polimerasi RNA virale-dipendente (M794I, C799F o E136V) associate alla ridotta suscettibilità a remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ volte). Nessun'altra sostituzione nella RNA-polimerasi RNA virale-dipendente individuata nei pazienti trattati con remdesivir era associata alla resistenza a remdesivir.

Nello studio GS-US-540-5823, tra i pazienti per cui erano disponibili dati clinici sul sequenziamento al

basale e post-basale, in 1 paziente su 23 trattati con remdesivir sono state osservate sostituzioni nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale (A656P e G670V). Le sostituzioni osservate non sono state associate alla resistenza a remdesivir.

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 1.062 pazienti ospedalizzati: 159 (15%) pazienti con malattia lieve/moderata (il 15% in entrambi i gruppi di trattamento) e 903 (85%) pazienti con malattia severa (l'85% in entrambi i gruppi di trattamento). La malattia lieve/moderata era definita da SpO₂ > 94% e frequenza respiratoria < 24 respiri/minuto senza ossigenoterapia supplementare; la malattia severa era definita da SpO₂ ≤ 94% in aria ambiente, frequenza respiratoria ≥ 24 respiri/minuto e richiedente ossigenoterapia o ventilazione meccanica. Un totale di 285 pazienti (26,8%) (n=131 trattati con remdesivir) era sottoposto a ventilazione meccanica/ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). 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=521), 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 (51%), obesità (45%) e diabete mellito di tipo 2 (31%); la distribuzione delle comorbidità era simile tra i due gruppi di trattamento.

Circa il 38,4% (208/541) dei pazienti ha ricevuto un ciclo di trattamento di 10 giorni con remdesivir.

L'endpoint clinico primario era il tempo alla guarigione entro 29 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. Il tempo mediano al recupero è stato di 10 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 15 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,29; [IC al 95% da 1,12 a 1,49]; p < 0,001).

Non sono state osservate differenze nel tempo al recupero nello strato di pazienti con malattia lieve/moderata al momento dell'arruolamento (n=159). Il tempo mediano al recupero è stato di 5 giorni per remdesivir e 7 giorni per placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,10 [IC al 95% da 0,8 a 1,53]); l'*odds ratio* del miglioramento su scala ordinale nel gruppo trattato con remdesivir al Giorno 15 rispetto al gruppo placebo era 1,2 [IC al 95% da 0,7 a 2,2; p = 0,562].

Tra i pazienti con malattia severa al momento dell'arruolamento (n=903), il tempo mediano al recupero è stato di 12 giorni nel gruppo trattato con remdesivir rispetto a 19 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,34 [IC al 95% da 1,14 a 1,58], p < 0,001); l'*odds ratio* del miglioramento su scala ordinale nel gruppo remdesivir al Giorno 15 rispetto al gruppo placebo era 1,6 [IC al 95% da 1,3 a 2,0]).

In generale, il miglioramento su scala ordinale al Giorno 15 era più alto nel gruppo trattato con remdesivir rispetto al gruppo placebo (*odds ratio* 1,6 [IC al 95% da 1,3 a 1,9], p < 0,001).

La mortalità al giorno 29 nella popolazione generale è stata dell'11,6% nel gruppo trattato con remdesivir e del 15,4% nel gruppo placebo (hazard ratio 0,73; [IC al 95% da 0,52 a 1,03]; p=0,07). La Tabella 8 riporta i dati di un'analisi a posteriori sulla mortalità al giorno 29 per categorie su scala ordinale.

Tabella 8. Dati sulla mortalità al giorno 29 per categorie su scala^a ordinale al basale – Studio NIAID ACTT-1

	Punteggio su scala ordinale al basale			
	5		6	
	Richiedenti ossigenoterapia a basso flusso		Richiedenti ossigenoterapia ad alto flusso o ventilazione meccanica non invasiva	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
Mortalità al giorno 29	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard ratio^b (IC al 95%)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Analisi non predefinita.

b Hazard ratio per i sottogruppi dei punteggi ordinali al basale derivanti dai modelli a rischi proporzionali di Cox non stratificati.

Studio GS-US-540-5773 in pazienti con COVID-19 severa

Uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio 5773), condotto su pazienti di almeno 12 anni di età con infezione da SARS-CoV-2 confermata, saturazione dell'ossigeno $\leq 94\%$ in aria ambiente ed evidenza all'esame radiologico di polmonite, ha messo a confronto 200 pazienti trattati con remdesivir per 5 giorni con 197 pazienti che hanno ricevuto remdesivir per 10 giorni. Tutti i pazienti hanno ricevuto 200 mg di remdesivir il Giorno 1 e 100 mg una volta al giorno nei giorni seguenti, in aggiunta allo standard di cura. L'endpoint primario era lo stato clinico al Giorno 14 valutato su una scala ordinale a 7 punti che andava dalla dimissione dall'ospedale a livelli crescenti di ossigenoterapia e supporto ventilatorio fino alla morte.

L'*odds ratio* del miglioramento al Giorno 14 per i pazienti randomizzati a ricevere il ciclo di remdesivir di 10 giorni rispetto a quelli randomizzati al ciclo di 5 giorni è stato di 0,67 [IC al 95% da 0,46 a 0,98]. In questo studio sono stati osservati squilibri statisticamente significativi delle condizioni cliniche al basale. Dopo un aggiustamento delle differenze tra i gruppi al basale, l'*odds ratio* del miglioramento al Giorno 14 era dello 0,75 [IC al 95% da 0,51 a 1,12]. Inoltre, non si sono verificate differenze statisticamente significative nei tassi di recupero o di mortalità nei gruppi trattati per 5 e 10 giorni, dopo l'aggiustamento delle differenze al basale. La mortalità per tutte le cause dopo 28 giorni è stata rispettivamente del 12% e 14% nei gruppi di trattamento di 5 e 10 giorni.

Studio GS-US-540-9012 in pazienti con COVID-19 confermata ad aumentato rischio di progressione della malattia

Studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare il trattamento con remdesivir in ambiente ambulatoriale in 562 pazienti, tra cui 8 adolescenti (di almeno 12 anni di età che pesano almeno 40 kg) con COVID-19 confermata e almeno un fattore di rischio per la progressione della malattia fino all'ospedalizzazione. I fattori di rischio per la progressione della malattia erano: età ≥ 60 anni, malattia polmonare cronica, ipertensione, malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, diabete mellito, obesità, stato immunocompromesso, malattia renale cronica lieve o moderata, epatopatia cronica, cancro attivo o malattia a cellule falciformi. I pazienti vaccinati sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti trattati con remdesivir hanno ricevuto 200 mg il giorno 1 e 100 mg una volta al giorno i giorni successivi per un totale di 3 giorni di terapia somministrata per via endovenosa. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1, stratificati in base alla residenza in una struttura sanitaria specialistica (sì/no), in base all'età (< 60 rispetto a ≥ 60 anni) e alla regione (USA rispetto a non-USA), a ricevere remdesivir (n=279) o il placebo (n=283) in aggiunta allo standard di cura.

Al basale, l'età media era 50 anni (con il 30% dei pazienti di età pari o superiore a 60 anni), il 52% erano uomini, l'80% bianchi, l'8% neri, il 2% asiatici e il 44% ispanici o latini; l'indice di massa corporea mediano era di 30,7 kg/m². Le comorbidità più comuni erano diabete mellito (62%), obesità (56%) e ipertensione (48%). La durata mediana (Q1, Q3) dei sintomi prima del trattamento era di 5 (3,6) giorni, la carica virale mediana al basale era di 6,3 log₁₀ copie/mL. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano equilibrate tra il gruppo di trattamento con remdesivir e quello con il placebo. L'analisi esplorativa a posteriori di campionamento facoltativo per i biomarcatori ha mostrato che il 14,8% dei pazienti era sierologicamente positivo al basale e il 37,7% era sierologicamente negativo (il 47,5% non ha acconsentito alla raccolta facoltativa per i biomarcatori).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con ospedalizzazione associata alla COVID-19 (definita come almeno 24 ore di terapia intensiva) o mortalità al giorno 28 per tutte le cause. Eventi (ospedalizzazione associata alla COVID-19 o mortalità al giorno 28 per tutte le cause) si sono verificati in 2 (0,7%) pazienti trattati con remdesivir rispetto a 15 (5,3%) pazienti contestualmente randomizzati al placebo, dimostrando una riduzione dell'87% delle ospedalizzazioni associate alla COVID-19 o della mortalità per tutte le cause rispetto al placebo (hazard ratio 0,134 [IC al 95% da 0,031 a 0,586]; $p = 0,0076$). La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,6% (IC al 95% da 1,8% a 7,5%). Non sono stati osservati decessi al giorno 28. Sei dei 17 eventi di ospedalizzazione hanno riguardato partecipanti con stato sierologico al basale noto (stato sierologico positivo: $n = 0$ nel gruppo remdesivir e $n = 2$ nel gruppo placebo; stato sierologico negativo: $n = 2$ nel gruppo remdesivir e $n = 2$ nel gruppo placebo). Undici dei 17 eventi di ospedalizzazione hanno coinvolto partecipanti con stato sierologico al basale sconosciuto nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo remdesivir. Non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia nei sottogruppi stratificati in base allo stato sierologico a causa del ridotto numero di pazienti con stato sierologico noto e della bassa percentuale complessiva di eventi.

Studio GS-US-540-5912 in pazienti con COVID-19 e compromissione renale

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio GS-US-540-5912) ha valutato 200 mg di remdesivir una volta al giorno per 1 giorno seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno per 4 giorni (per un totale massimo di 5 giorni di terapia per via endovenosa) in 243 pazienti adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19 confermata e compromissione renale. Lo studio includeva 90 pazienti (37%) con AKI (definita come un aumento del 50% della creatinina sierica entro 48 ore, che è stato mantenuto per ≥ 6 ore nonostante la cura di supporto), 64 pazienti (26%) con CKD (eGFR < 30 mL/minuto) e 89 pazienti (37%) con ESRD (eGFR < 15 mL/minuto) che necessitavano di emodialisi. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1, stratificati in base alla ESRD, alla necessità di ossigenoterapia ad alto flusso e alla regione (USA rispetto a non-USA), a ricevere remdesivir ($n=163$) o il placebo ($n=80$) in aggiunta allo standard di cura.

Al basale, l'età media era 69 anni (con il 62% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni); il 57% erano uomini, il 67% bianchi, il 26% neri e il 3% asiatici. I fattori di rischio più comuni al basale erano ipertensione (89%), diabete mellito (79%) e malattia cardiovascolare o cerebrovascolare (51%); la distribuzione dei fattori di rischio era simile tra i due gruppi di trattamento. Al basale, un totale di 45 pazienti (19%) era sottoposto a ossigenoterapia ad alto flusso, 144 pazienti (59%) erano sottoposti a ossigenoterapia a basso flusso e 54 (22%) in aria ambiente; nessun paziente era sottoposto a ventilazione meccanica invasiva (*Invasive Mechanical Ventilation*, IMV). Un totale di 182 pazienti (75%) non era sottoposto a terapia di sostituzione renale e 31 pazienti (13%) erano stati vaccinati contro COVID-19. Lo studio è stato chiuso prematuramente a causa di problemi di fattibilità ed era sottodimensionato per la valutazione degli endpoint di efficacia primari (morte per tutte le cause o IMV al giorno 29) e secondari poiché il numero di pazienti arruolati era inferiore al previsto.

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.

Popolazione pediatrica

Lo studio GS-US-540-5823 è uno studio a singolo braccio, in aperto, che ha valutato la farmacocinetica e la sicurezza di remdesivir nei pazienti pediatrici di almeno 28 giorni di età che pesavano almeno 3 kg e che erano affetti da COVID-19 ($n = 53$). Gli endpoint di efficacia erano secondari e sono stati analizzati in maniera descrittiva e pertanto devono essere interpretati con cautela. Lo studio è tuttora in corso.

I pazienti che pesavano ≥ 40 kg hanno ricevuto 200 mg di remdesivir il Giorno 1 seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno nei giorni successivi (vale a dire, la dose di un adulto); i pazienti che pesavano ≥ 3 kg e < 40 kg hanno ricevuto 5 mg/kg di remdesivir il Giorno 1 seguiti da 2,5 mg/kg di remdesivir una volta al giorno nei giorni successivi. L'esposizione mediana (intervallo) a remdesivir è stata di 5 (1; 10) giorni.

Al basale, l'età mediana era di 7 anni (intervallo: da 0,1 a 17 anni); il 57% era costituito da donne; il peso mediano era di 24,6 kg (intervallo da 4 kg a 192 kg). Un totale di 19 pazienti (37%) era obeso (IMC per l'età $\geq 95^{\circ}$ percentile): 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) e 4 (80%) pazienti rispettivamente nelle Coorti 1, 2, 3, 4 e 8. Al basale, un totale di 12 pazienti (23%) era sottoposto a ventilazione meccanica invasiva (punteggio di 2 in una scala ordinale a 7 punti), 18 (34%) a ventilazione non invasiva od ossigenoterapia ad alto flusso (punteggio di 3), 10 (19%) pazienti erano sottoposti a ossigenoterapia a basso flusso (punteggio di 4), e 13 (25%) in aria ambiente (punteggio di 5). La durata mediana complessiva (Q1, Q3) dei sintomi e dei ricoveri ospedalieri prima della prima dose di remdesivir era, rispettivamente, di 5 (3; 7) giorni e 1 (1; 3) giorno.

Nella popolazione generale dello studio, la variazione mediana (Q1, Q3) dal basale nello stato clinico (valutato su una scala ordinale a 7 punti che andava dalla morte [punteggio di 1] alla dimissione dall'ospedale [punteggio di 7]) è stata di +2,0 (1,0; 4,0) punti al Giorno 10. Tra coloro che avevano un punteggio ordinale ≤ 5 punti al basale, la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento ≥ 2 punti nello stato clinico al Giorno 10 è stata del 75,0% (39/52); il tempo mediano al recupero (Q1, Q3) è stato di 7 (5; 16) giorni. Complessivamente, il 60% dei pazienti è stato dimesso dall'ospedale entro il Giorno 10. La maggior parte dei pazienti, il 92% (49/53), ha ricevuto almeno 1 medicinale concomitante, diverso da remdesivir, per il trattamento di COVID-19, tra cui immunomodulatori e antinfiammatori. Tre pazienti sono morti durante lo studio.

L'Agenzia europea per i 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 e 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 il 93% circa alle proteine plasmatiche umane (dati *ex-vivo*) con una frazione libera compresa tra 6,4% e 7,4%. Il legame è indipendente dalla concentrazione del farmaco a dosaggi da 1 a 10 μM , senza evidenza di saturazione del legame di remdesivir. Dopo una singola dose di 150 mg di [^{14}C]-remdesivir in soggetti sani, il rapporto tra concentrazione plasmatica ed ematica della radioattività del [^{14}C] 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. Nel fegato, carbossilesterasi 1 e catepsina A sono esterasi responsabili del metabolismo di remdesivir rispettivamente per l'80% e per il 10%. 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. La rimozione dell'anione cianuro del remdesivir e/o dei suoi metaboliti, seguita dalla successiva conversione mediata dalla rodanasi, genera l'anione tiocianato. I livelli di tiocianato osservati dopo la somministrazione di 100 mg e 200 mg di remdesivir erano significativamente inferiori rispetto ai livelli endogeni nel plasma umano.

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.

Farmacocinetica di remdesivir e dei metaboliti negli adulti con COVID-19

Le esposizioni farmacocinetiche a remdesivir e ai suoi metaboliti in adulti con COVID-19 sono presentate nella Tabella 9.

Tabella 9. Parametri^a farmacocinetici di dosi multiple di remdesivir e dei metaboliti (GS-441524 e GS-704277) dopo la somministrazione endovenosa di 100 mg di remdesivir in adulti con COVID-19

Parametri Media ^b (IC al 95%)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2 700 (2 440; 2 990)	143 (135; 152)	198 (180; 218)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	1 710 (1 480; 1 980)	2 410 (2 250; 2 580)	392 (348; 442)
C _{tau} (ng/mL)	NR	61,5 (56,5; 66,8)	NR

IC=intervallo di confidenza; NR=non rilevabile (24 ore dopo la somministrazione)

- Stime della farmacocinetica di popolazione per 30 minuti di infusione endovenosa di remdesivir per 3 giorni (studio GS-US-540-9012, n=147).
- Stime della media geometrica

Altre popolazioni speciali

Sesso, origine etnica ed età

Le differenze farmacocinetiche nelle esposizioni a remdesivir sono state valutate mediante le analisi farmacocinetiche di popolazione in base al sesso, all'origine etnica e all'età. Il sesso e l'origine etnica non hanno influenzato la farmacocinetica di remdesivir e dei suoi metaboliti (GS-704277 e GS-441524). Le esposizioni farmacocinetiche al metabolita GS-441524 erano leggermente aumentate nei pazienti ricoverati con COVID-19 di età ≥ 60 anni, tuttavia, non è necessario alcun adattamento della dose in questi pazienti.

Gravidanza

Nello studio CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), le esposizioni medie (AUC_{τ} , C_{\max} , e C_{τ}) di remdesivir e dei suoi metaboliti (GS-441524 e GS-704277) erano comparabili nelle donne in età fertile in gravidanza e non in gravidanza.

Pazienti pediatrici

I modelli farmacocinetici di popolazione per remdesivir e i suoi metaboliti circolanti (GS-704277 e GS-441524), sviluppati utilizzando i dati aggregati di studi su soggetti sani e pazienti adulti e pediatrici con COVID-19, sono stati utilizzati per prevedere le esposizioni farmacocinetiche in 50 pazienti pediatrici di età compresa tra ≥ 28 giorni e < 18 anni che pesavano ≥ 3 kg (studio GS-US-540-5823) (Tabella 10). La media geometrica dell'esposizione (AUC_{τ} , C_{\max} e C_{τ}) per questi pazienti alle dosi somministrate era maggiore per remdesivir (dal 44% al 147%), GS-441524 (dal -21% al 25%) e GS-704277 (dal 7% al 91%) rispetto a quella dei pazienti adulti ricoverati con COVID-19. Gli aumenti non sono stati considerati clinicamente significativi.

Tabella 10. Stima dei parametri^a farmacocinetici di remdesivir nel plasma allo stato stazionario, GS-441524 e GS-704277 in pazienti pediatrici e adulti con COVID 19 ospedalizzati

Parametri Media ^b	Pazienti pediatrici					Pazienti adulti ricoverati (N=277)
	Coorte 1	Coorte 8	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	
	da 12 a < 18 anni che pesano ≥ 40 kg (N=12)	< 12 anni che pesano ≥ 40 kg (N=5)	da 28 giorni a < 18 anni che pesano da 20 a < 40 kg (N=12)	da 28 giorni a < 18 anni che pesano da 12 a < 20 kg (N=11)	da 28 giorni a < 18 anni che pesano da 3 a < 12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C_{\max} (ng/mL)	3 910	3 920	5 680	5 530	4 900	2 650
AUC_{τ} (h•ng/mL)	2 470	2 280	3 500	3 910	2 930	1 590
GS-441524						
C_{\max} (ng/mL)	197	162	181	158	202	170
AUC_{τ} (h•ng/mL)	3 460	2 640	2 870	2 400	2 770	3 060
C_{τ} (ng/mL)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C_{\max} (ng/mL)	307	278	423	444	390	233
AUC_{τ} (h•ng/mL)	815	537	754	734	691	501

a I parametri farmacocinetici sono stati simulati utilizzando un modello PopPK con infusioni di remdesivir della durata di 0,5 ore.

b Stime della media geometrica.

I pazienti pediatrici ricoverati provengono dallo studio GS-US-540-5823; i pazienti hanno ricevuto 200 mg il Giorno 1 seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno nei giorni successivi (Coorti 1 e 8) oppure 5 mg/kg il Giorno 1 seguiti da 2,5 mg/kg una volta al giorno nei giorni successivi (Coorti 2-4), per una durata totale massima del trattamento di 10 giorni.

I pazienti adulti ricoverati provengono dallo studio CO-US-540-5844 (uno studio di fase 3, randomizzato, volto a valutare la sicurezza e l'attività antivirale di remdesivir in pazienti con COVID-19 severa); i pazienti hanno ricevuto 200 mg il Giorno 1 seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno nei giorni successivi (durata totale del trattamento 10 giorni).

Compromissione renale

La farmacocinetica di remdesivir e dei suoi metaboliti (GS-441524 e GS-704277) e dell'eccipiente SBECD è stata valutata in soggetti sani, con compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/minuto), moderata (eGFR 30-59 mL/minuto) o severa (eGFR 15-29 mL/minuto) o con ESRD (eGFR < 15 mL/minuto) che richiedevano o non richiedevano emodialisi, dopo una singola dose di un massimo di 100 mg di remdesivir (Tabella 11) e in uno studio di fase 3 su pazienti con COVID-19 con funzionalità renale gravemente ridotta (eGFR < 30 mL/minuto) che avevano ricevuto 200 mg di remdesivir il giorno 1 seguiti da 100 mg dal giorno 2 al giorno 5 (Tabella 12).

Le esposizioni farmacocinetiche a remdesivir non sono state influenzate dalla funzionalità renale o dalla tempistica della somministrazione di remdesivir vicino alla dialisi. Le esposizioni a GS-704277, GS-441524 e SBECD sono state fino a 2,8 volte, 7,9 volte e 26 volte superiori, rispettivamente, nei soggetti con compromissione renale rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, il che non è stato considerato clinicamente significativo alla luce dei limitati dati sulla sicurezza disponibili. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli in dialisi.

Tabella 11: Comparazione statistica dei parametri farmacocinetici^a di una singola dose di remdesivir e dei suoi metaboliti (GS-441524 e GS-704277) tra soggetti adulti con funzionalità renale ridotta^b (compromissione renale lieve, moderata o severa e ESRD) e soggetti adulti^a con funzionalità renale normale

Rapporto GLSM ^c (IC al 90%)	60-89 mL per minuto N=10	30-59 mL per minuto N=10	15-29 mL per minuto N=10	<15 mL per minute		
				Pre-emodialisi N=6	Post- emodialisi N=6	Nessuna dialisi N=3
Remdesivir						
C _{max} (ng/mL)	96,0 (70,5; 131)	120 (101; 142)	97,1 (83,3; 113)	89,1 (67,1, 118)	113 (79,4, 160)	93,9 (65,4, 135)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	99,5 (75,3; 132)	122 (97,5; 152)	94 (83,0; 107)	79,6 (59,0, 108)	108 (71,5, 163)	88,9 (55,2, 143)
GS-441524						
C _{max} (ng/mL)	107 (90; 126)	144 (113; 185)	168 (128; 220)	227 (172; 299)	307 (221; 426)	300 (263; 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/mL)	119 (97; 147)	202 (157; 262)	326 (239; 446)	497 (365; 677)	622 (444; 871)	787 (649; 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/mL)	225 (120; 420)	183 (134; 249)	127 (96,1; 168)	143 (100; 205)	123 (83;6; 180)	176 (119; 261)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

IC=intervallo di confidenza; GLSM=media geometrica dei minimi quadrati.

- a Le esposizioni sono state calcolate utilizzando l'analisi non compartimentale di uno studio dedicato di fase 1 sulla compromissione renale (GS-US-540-9015); sono state somministrate singole dosi fino a 100 mg; ciascun soggetto con compromissione renale è stato appaiato a un soggetto adulto arruolato con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m²), dello stesso sesso e con indice di massa corporea (IMC ($\pm 20\%$)) ed età (± 10 anni) simili. I soggetti con funzionalità renale ridotta e i soggetti adulti appaiati con funzionalità renale normale hanno ricevuto la stessa dose di remdesivir.
- b La eGFR è stata calcolata utilizzando l'equazione MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e riportata in mL/min/1,73 m².
- c Rapporto calcolato per il confronto dei parametri farmacocinetici del test (soggetti con funzionalità renale ridotta) rispetto ai soggetti di riferimento (soggetti con funzionalità renale normale).
- d AUC_{0-72h} dei soggetti in emodialisi.

Tabella 12: Parametri farmacocinetici^a di remdesivir e dei suoi metaboliti (GS-441524 e GS-704277) dopo la somministrazione endovenosa di remdesivir (200 mg il giorno 1 seguiti da 100 mg al giorno nei giorni 2-5) ad adulti con COVID-19 e funzionalità renale gravemente ridotta (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²)

Parametro Media ^b (percentile, 5°, 95°)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	3 850 (1 530; 8 720)	703 (343; 1 250)	378 (127; 959)
AUC _{tau} (h•ng/mL)	2 950 (1 390; 8 370)	15 400 (7 220; 27 900)	1 540 (767; 3 880)

- a Stime della farmacocinetica di popolazione per l'infusione endovenosa di 30 minuti di remdesivir per 5 giorni (studio GS-US-540-5912, n=90).
- b Stime della media geometrica.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di remdesivir e dei suoi metaboliti (GS-441524 e GS-704277) è stata valutata in soggetti sani e con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh Classe B o C) dopo una singola dose di 100 mg di remdesivir. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, le esposizioni medie (AUC_{inf} , C_{max}) a remdesivir e GS-704277 nella compromissione epatica moderata erano comparabili, mentre erano fino a 2,4 volte superiori nella compromissione epatica severa; tuttavia, l'aumento non è stato considerato clinicamente significativo.

Ospedalizzazione

Le esposizioni farmacocinetiche a remdesivir dei pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 severa rientravano generalmente nell'intervallo delle esposizioni dei pazienti non ospedalizzato. I livelli dei metaboliti GS-704277 e GS-441524 erano aumentati moderatamente.

Interazioni

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 non è un inibitore tempo-dipendente degli enzimi del CYP450 *in vitro*.

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 UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 da parte di remdesivir o dei suoi metaboliti GS-441524 e GS-704277. Remdesivir, ma non i suoi metaboliti, ha inibito UGT1A *in vitro*.

Per GS-441524 e GS-704277, l'unico enzima per il quale è stato possibile rilevare il metabolismo è stato UGT1A3.

Remdesivir ha inibito OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5).

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 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 dopo la somministrazione endovenosa alla dose umana raccomandata.

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio
Acido cloridrico (E507) (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (E524) (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

4 anni

Soluzione per infusione ricostituita e diluita

Conservare remdesivir soluzione per infusione diluito per un massimo di 24 ore a temperatura inferiore a 25 °C o 48 ore in frigorifero (2 °C – 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 e inserire l'ago al centro del tappo del flaconcino;
 - gettare via il flaconcino se non è possibile spingere l'acqua sterile per preparazioni iniettabili all'interno del flaconcino;
- per ricostituire remdesivir polvere utilizzare solo **acqua sterile** per preparazioni iniettabili;
- 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 di somministrare immediatamente dopo la preparazione, quando possibile.

Pazienti adulti e pediatrici (che pesano almeno 40 kg)

- facendo riferimento alla Tabella 13, determinare il volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione.

Tabella 13. 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 sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome, 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 13;
- prelevare il volume necessario di remdesivir ricostituito utilizzando una siringa di dimensioni adeguate in base alla Tabella 13. Gettare via la soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino di remdesivir;
- trasferire il volume necessario di remdesivir 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 24 ore a temperatura ambiente (tra 20 °C e 25 °C) o 48 ore in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).

Pazienti pediatrici (di almeno 4 settimane di età che pesano da 3 kg a meno di 40 kg)

- Diluire ulteriormente il concentrato di remdesivir 100 mg/20 mL (5 mg/mL) ad una concentrazione fissa di 1,25 mg/mL con cloruro di sodio allo 0,9%.
- Il volume totale necessario della soluzione di remdesivir da 1,25 mg/mL per l'infusione è calcolato a partire dai regimi di somministrazione pediatrica basati su 5 mg/kg per la dose di carico e 2,5 mg/kg per ciascuna dose di mantenimento.
- Per la somministrazione pediatrica devono essere utilizzate piccole sacche per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% (per es. 25, 50 o 100 mL) oppure una siringa di dimensioni appropriate. La dose raccomandata è somministrata mediante infusione endovenosa per un volume totale che dipende dalla dose per ottenere la concentrazione target di remdesivir di 1,25 mg/mL.
- Può essere utilizzata una siringa per somministrare volumi < 50 mL.

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: 03 luglio 2020

Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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**

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 per i medicinali.

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 per i 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).