

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks viaal sisaldab 100 mg remdesiviiri. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 mg/ml remdesiviiri lahust.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 3 mg naatriumsulfobutüülbetadeksi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge kuni valkjask või kollane pulber.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Veklury on näidustatud 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) raviks:

- täiskasvanutel ning lastel (vanuses vähemalt 4 nädalat ja kehakaaluga vähemalt 3 kg), kellel on pneumoonia tõttu vajalik lisahapnik (ravi alustamisel hapnik madala või kõrge pealevooluna või muu mitteinvasiivne ventilatsioon);
- täiskasvanutel ja lastel (kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes ei vaja lisahapnikku, ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks (vt lõik 5.1).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Remdesiviiri tarvitavaid patsiente tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

Ambulaatoorselt remdesiviiri saavaid patsiente tuleb jälgida vastavalt kohalikule ravijuhendile. Kasutada tingimustes, kus on võimalik tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia ravi.

## Annustamine

**Tabel 1. Soovitatav annus täiskasvanutele ja lastele**

	Intravenoosse infusioonina		
	Täiskasvanud	Lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)	Vähemalt 4 nädala vanused lapsed (kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg)
<b>1. päev (üks küllastusannus)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>2. päev ja edasi (üks kord ööpäevas)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabel 2. Ravi kestus**

	Täiskasvanud	Lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)	Vähemalt 4 nädala vanused lapsed (kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg)
Patsiendid, kellel on kopsupõletik ja kes vajavad lisahapnikku	Üks kord ööpäevas vähemalt 5 päeva ja mitte kauem kui 10 päeva.	Üks kord ööpäevas vähemalt 5 päeva ja mitte kauem kui 10 päeva.	Üks kord ööpäevas kokku kuni 10 päeva.
Patsiendid, kes ei vaja lisahapnikku ja kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks	Üks kord ööpäevas 3 päeva, algusega niipea kui võimalik pärast COVID-19 diagnoosi saamist, 7 päeva jooksul alates sümptomite tekkest.	Üks kord ööpäevas 3 päeva, algusega niipea kui võimalik pärast COVID-19 diagnoosi saamist, 7 päeva jooksul alates sümptomite tekkest.	Ei kohaldata.

## Eriühmad

### *Eakad*

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja remdesiviiri annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole remdesiviiri farmakokineetikat hinnatud. Patsiendid, kellel on eGFR  $\geq$  30 ml/min, on saanud remdesiviiri COVID-19 raviks ilma annust kohandamata. Remdesiviiri ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on  $<$  30 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole remdesiviiri farmakokineetikat hinnatud. Ei ole teada, kas annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel on asjakohane (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Remdesiviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 4 nädala ja kehakaaluga alla 3 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### *Immuunpuudulikkusega patsiendid*

Remdesiviiri ohutust ja efektiivsust immuunpuudulikkusega patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed on piiratud (vt lõik 4.4).

## Manustamisviis

Intravenoosne.

Remdesiviir manustatakse intravenoosse infusioonina pärast lahustamist ja täiendavat lahjendamist.

Seda ei tohi manustada lihasesisese süstina.

Ravimpreparaadi lahustamis- ja lahjendamisjuhised vt lõik 6.6.

**Tabel 3. Soovitatav infusioonikiirus manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud remdesiviiri infusioonilahuse kontsentradi pulbrile täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg**

Infusioonikoti maht	Infusiooni kestus	Infusiooni kiirus
250 ml	30 minutit	8,33 ml/min
	60 minutit	4,17 ml/min
	120 minutit	2,08 ml/min
100 ml	30 minutit	3,33 ml/min
	60 minutit	1,67 ml/min
	120 minutit	0,83 ml/min

**Tabel 4. Soovitatav infusiooni kiirus manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud remdesiviiri infusioonilahuse kontsentradi pulbrile lastel vanuses vähemalt 4 nädalat kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg**

Infusioonikoti maht	Infusiooni kestus	Infusiooni kiirus <sup>a</sup>
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 Infusiooni kiirust võib kohandada vastavalt infundeeritavale kogumahule.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Ülitundlikkus, sealhulgas infusiooniga seotud ja anafülaktilised reaktsioonid

Remdesiviiri manustamise ajal ja pärast seda on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas infusiooniga seotud ja anafülaktilisi reaktsioone. Haigustunnuste ja sümptomite hulka võivad kuuluda hüpotensioon, hüpertensioon, tahhükardia, bradükardia, hüpoksia, palavik, hingeldus, vilistav hingamine, angioödeem, lööve, iiveldus, oksendamine, diafoores ja värisemine. Neid haigustunnuseid ja sümptomeid võib ennetada aeglasem infusioonikiirus maksimaalse infusioonijaga kuni 120 minutit. Kliiniliselt jälgida patsiente ülitundlikkusreaktsioonide osas remdesiviiri manustamise ajal ja järel. Ambulatoorselt remdesiviiri saavaid patsiente tuleb jälgida vastavalt kohalikule ravijuhendile. Kui ilmnevad kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid, katkestada viivitamatult remdesiviiri manustamine ning alustada sobivat ravi.

#### Transaminaaside aktiivsuse tõus

Remdesiviiri kliinilistes uuringutes on täheldatud transaminaaside aktiivsuse suurenemist, sealhulgas tervetel vabatahtlikel ja COVID-19 põdevatel patsientidel. Kõigil patsientidel tuleb enne

remdesiviiriga ravi alustamist kindlaks teha maksafunktsioon ja seda jälgida, kui see on kliiniliselt asjakohane. Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiifilisi remdesiviiri uuringuid läbi viidud. Remdesiviiri tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada üksnes siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid.

- Ravi remdesiviiriga ei tohi alustada patsientidel, kellealaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus on ravieelselt  $\geq 5$  korda üle normi ülempiiri.
  - Ravi remdesiviiriga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib:
    - remdesiviiriga ravi ajal ALAT  $\geq 5$  korda üle normi ülempiiri. Ravi remdesiviiriga võib taasalustada, kui ALAT on  $< 5$  korda üle normi ülempiiri.
- VÕI
- ALAT-i aktiivsuse tõus koos maksapõletiku nähtude või sümptomitega või konjugeeritud bilirubiini, aluselise fosfataasi või rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR) tõus (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

### Neerukahjustus

Rottide ja ahvidega läbi viidud loomkatsetes täheldati tõsist neerutoksilisust (vt lõik 5.3). Selle neerutoksilisuse mehhanism ei ole täielikult teada. Selle olulisust inimestele ei saa välistada.

Enne ravi alustamist remdesiviiriga ning ravi ajal tuleb iga päev määrata eGFR kõigil patsientidel, kui see on kliiniliselt asjakohane. Remdesiviiri ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on  $< 30$  ml/min.

### Klorokviini või hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib viirusevastane toime väheneda

*In vitro* andmete põhjal ei soovitata remdesiviiri ja klorokviinfosfaadi või hüdroksüklorokviinsulfaadi samaaegset kasutamist, sest on näidatud klorokviini antagonistlikku toimet remdesiviiri rakusisesele metaboolsele aktivatsioonile ja viirusevastasele aktiivsusele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### Immuunpuudulikkusega patsiendid:

Ei ole selge, kas kolmepäevase kestusega ravist piisab viiruse elimineerimiseks immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel viirus levib kauem. Võimalik on resistentsuse teke. Andmete hulk on piiratud.

### Abiained

Veklury sisaldab naatrium-beetadekstriin-sulfobutüületrit, mis eritub neerude kaudu ja akumuleerub vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel, mis võib kahjustada neerufunktsiooni. Seega, Veklury't ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on  $< 30$  ml/min (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakodünaamilised koostoimed

*In vitro* vaatlustel põhineva antagonismi tõttu ei ole soovitatav remdesiviiri kasutada koos klorokviinfosfaadi ega hüdroksüklorokviinsulfaadiga.

### Farmakokineetilised koostoimed

#### *Teiste ravimite toime remdesiviirile*

*In vitro* on remdesiviir plasma- ja koeesteraaside, ravimeid metaboliseeriva ensüümi CYP3A4 substraat ning orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 (OATP1B1) ja P-glükoproteiini (P-gp) transporterite substraat. GS-704277 (remdesiviiri metaboliit) on OATP1B1 ja OATP1B3 substraat.

Remdesiviiriga viidi läbi ravimite koostoime uuring. Tabelis 5 on kokkuvõtlikult esitatud uuritud ravimite farmakokineetilised toimed remdesiviirile ja metaboliitidele GS-704277 ja GS-441524.

**Tabel 5. Teiste ravimite toime remdesiviirile ja metaboliitidele GS-704277 ja GS-441524**

Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitus manustamiseks
Tsüklosporiin 400 ühekordne annus	remdesiviir: $C_{max}$ ↑49% AUC <sub>inf</sub> ↑89% GS-704277: $C_{max}$ ↑151% AUC <sub>inf</sub> ↑197% GS-441524: $C_{max}$ ↑17% AUC <sub>inf</sub> ↔ Remdesiviiri manustamisel koos OATP1B1/1B3 ja/või P-gp inhibiitoritega koostoimeid eeldatavalt ei teki.	Manustamisel koos OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitoritega ei ole remdesiviiri annuse kohandamine vajalik.
Karbamasepiin 300 kaks korda ööpäevas	remdesiviir: $C_{max}$ ↓13% AUC <sub>inf</sub> ↓8% GS-704277: $C_{max}$ ↔ AUC <sub>inf</sub> ↔ GS-441524: $C_{max}$ ↔ AUC <sub>inf</sub> ↓17% Remdesiviiri manustamisel koos tugevate CYP3A4 indutseerijate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega koostoimeid eeldatavalt ei teki.	Manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ja/või P-gp indutseerijatega ei ole remdesiviiri annuse kohandamine vajalik.

MÄRKUS: koostoimeid uuriti tervetel vabatahtlikel.

#### Remdesiviiri toime teistele ravimitele

*In vitro* on remdesiviir CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitor. Kuni sellekohaste kliiniliste andmete kättesaadavaks saamiseni tuleb nende ensüümide ja/või transporterite tundlike substraatide samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik. Remdesiviir indutseeris *in vitro* CYP1A2 ja võibolla CYP3A. Remdesiviiri koosmanustamine kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 või CYP3A4 substraatidega võib põhjustada nende efektiivsuse kadu.

Deksametasoon on CYP3A4 substraat ja kuigi remdesiviir inhibeerib CYP3A4, ei ole remdesiviiril tõenäoliselt olulist mõju deksametasooni ekspositsioonile, kuna remdesiviiri kliirens on kiire pärast intravenooset manustamist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Remdesiviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsetes ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele remdesiviiri peamise metaboliidi kontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu sarnased terapeutiliste kontsentratsioonidega inimesel (vt lõik 5.3). Remdesiviiri ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliinilise seisundi tõttu on ravi vajalik.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas remdesiviir eritub rinnapiima või kas see avaldab mõju rinnaga toidetavale imikule või piima tekkele.

Loomkatsetes on rotipoegade veres tuvastatud nukleosiidi analoogmetaboliit GS-441524, kui neid on imetanud remdesiviiri saanud emasloomad. Seetõttu võib eeldada remdesiviiri ja/või metaboliitide eritumist lakteerivate loomade piima.

Arvestades viiruse ülekandumise võimalikkust SARS-CoV-2-negatiivsetele vastsündinutele ning ravimi kõrvaltoimeid rinnaga toidetavatele vastsündinutele, tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/vältida ravi remdesiviiriga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

## Fertiilsus

Remdesiviiri toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Isastel rottidel ei mõjutanud ravi remdesiviiriga paaritumist ega viljakust. Emastel rottidel täheldati samas viljakuse langust (vt lõik 5.3). Asjakohasus inimeste jaoks ei ole teada.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Remdesiviir eeldatavalt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Tervetel vabatahtlikel kõige sagedasema kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse tõus (14%). COVID-19 patsientidel on kõige sagedasem kõrvaltoime iiveldus (4%).

#### Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabeli kujul

Tabelis 6 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedusi määratletakse järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 6. Kõrvaltoimete koondtabel**

<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Harv	ülitundlikkus
Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	peavalu
<i>Südame häired</i>	
Teadmata	siinusbradükardia*
<i>Seedeelundkonna häired</i>	
Sage	iiveldus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage	transaminaaside aktiivsuse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve
<i>Uuringud</i>	
Väga sage	protrombiiniaja pikenemine
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuride tüsistused</i>	
Harv	infusiooniga seotud reaktsioon

\*Teatatud turuletulekujärgselt, tavaliselt normaliseerunud 4 päeva jooksul pärast viimast remdesiviiri manustamist ilma täiendava sekkumiseta

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Transaminaaside aktiivsuse tõus*

Remdesiviiri saanud tervetel vabatahtlikel oli ALAT-i, aspartaat-aminotransferaasi (ASAT) või mõlema aktiivsuse tõusu raskusaste 1 (10%) või 2 (4%). COVID-19 patsientide osalusega randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (NIAID ACTT-1) ilmnes igal

raskusastmel ( $\geq 1,25 \times$  normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) laboratoorsete näitude kõrvalekalletena ASAT-i tõusu ja ALAT-i tõusu vastavalt 33% ja 32% patsientidest, kes said remdesiviiri, ent 44% ja 43% patsientidest, kes said platseebot.  $\geq 3$ . astme ( $\geq 5,0 \times$  ULN) laboratoorsete näitude kõrvalekalletena esines ASAT-i tõusu ja ALAT-i tõusu vastavalt 6% ja 3% patsientidest, kes said remdesiviiri, ja 8% ja 6% patsientidest, kes said platseebot. Randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises kliinilises uuringus (uuring GS-US-540-5773) haiglaravil patsientidega, kellel oli raskekujuline COVID-19 ja kes said remdesiviiri 5 (n = 200) või 10 (n = 197) päeva, esines remdesiviiri saanud patsientide seas mis tahes astme laboratoorsete näitude kõrvalekalletena ASAT-i tõus ja ALAT-i tõus vastavalt 40%-l ja 42%-l patsientidest. Samas esinesid  $\geq 3$ . astme laboratoorsete näitude kõrvalekalletena ASAT-i tõus ja ALAT-i tõus 7%-l remdesiviiri saanud patsientidest. Randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises kliinilises uuringus (uuring GS-US-540-5774) haiglaravil patsientidega, kellel oli mõõduka raskusega COVID-19 ja kes said remdesiviiri 5 (n = 191) või 10 (n = 193) päeva võrreldes standardse raviga (n = 200), esines remdesiviiri saanud patsientide seas mis tahes astme laboratoorsete näitude kõrvalekalletena ASAT-i tõus ja ALAT-i tõus vastavalt 32%-l ja 33%-l patsientidest ning standardravil olnud patsientidel vastavalt 33%-l ja 39%-l. Samas esinesid  $\geq 3$ . astme laboratoorsete näitude kõrvalekalletena ASAT-i tõus ja ALAT-i tõus remdesiviiri saanud patsientide seas vastavalt 2%-l ja 3%-l patsientidest ning standardravil olnud patsientidel vastavalt 6%-l ja 8%-l.

#### *Pikenenud protrombiiniaeg*

Kliinilises uuringus COVID-19 patsientidega (NIAID ACTT-1) oli pikenenud protrombiiniaja ehk INR-i esinemus (peamiselt astmed 1...2) remdesiviiri saanud uuritavatel suurem kui platseebot saanud uuritavatel, kahe rühma vahel ei täheldatud erinevusi verejooksude esinemuses. Protrombiiniaega tuleb remdesiviiri andes jälgida nagu on kliiniliselt asjakohane. Uuringus GS-US-540-9012 oli protrombiiniaja või INR-i suurenemise esinemissagedus remdesiviiriga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sarnane.

#### *Lapsed*

Remdesiviiri ohutushinnang 4 nädala vanustel ja vanematel COVID-19-ga lastel kehakaaluga vähemalt 3 kg põhineb II/III faasi avatud kliinilise uuringu (GS-US-540-5823) andmetel, kuhu kaasati 53 patsienti, keda raviti remdesiviiriga (vt lõik 5.1). Täheldatud kõrvaltoimed vastasid remdesiviiri kliinilistes uuringutes täiskasvanutel täheldatutele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Remdesiviiri üleannustamise ravi peab hõlmama üldisi toetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Remdesiviiri üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC kood: J05AB16

#### Toimemehhanism

Remdesiviir on adenosüüri nukleotiidi eelravim, mis metaboliseerub peremeesrakkudes, moodustades farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi nukleosiidi trifosfaat. Remdesiviir trifosfaat toimib adenosüüri trifosfaadi (ATP) analoogina ning konkureerib loodusliku ATP substraadiga, kui



SARS-CoV-2 RNA-sõltuv RNA polümeeras neid tekkivatesse RNA ahelatesse lülitab. See põhjustab viiruse RNA paljunemisel ahela terminatsiooni viivitust. Lisamehhanismina võib remdesiviirtrifosfaat takistada ka viiruse RNA sünteesi pärast selle kaasamist viiruse RNA matriitsi, põhjuseks replikatsiooni terminatsioonisignaali eiramine (ingl *read-through*) viiruse polümeeraasi poolt, mis võib esineda kõrgemate nukleotiidikontsentratsioonide juures. Kui remdesiviiri nukleotiid lisatakse viiruse RNA matriitsi, häirib see edasist looduslike nukleotiidide kaasamise tõhusust ja takistab seega viiruse RNA sünteesi.

#### Viirusvastane toime

Remdesiviir näitas *in vitro* primaarsetes inimese hingamisteede epiteelirakkudes aktiivsust SARS-CoV-2 kliinilise isolaadi vastu, kusjuures 50% efektiivne kontsentratsioon (EC<sub>50</sub>) oli 48-tunnise ravi järel 9,9 nM. Remdesiviir takistas SARS-CoV-2 replikatsiooni inimese kopsuepiteeli püsirakuliinides Calu-3 ja A549-hACE2, EC<sub>50</sub> väärtustega 280 nM pärast 72-tunnist ravi ja 115 nM pärast 48-tunnist ravi. Remdesiviiri EC<sub>50</sub> väärtused SARS-CoV-2 vastu Vero-rakkudes olid 137 nM 24 h ning 750 nM 48 h pärast ravi.

Klorokviinfosfaat vähendas remdesiviiri viirusevastast aktiivsust annusest sõltuval viisil, kui neid kahte ravimit inkubeeriti kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides HEp-2 rakkudega, mida oli nakatatud respiratoorse süntsütiaalviirusega (RSV). Remdesiviiri kõrgemaid EC<sub>50</sub> väärtusi tuvastati klorokviinfosfaadi suuremate kontsentratsioonide korral. Klorokviinfosfaadi suurenevad kontsentratsioonid vähendasid remdesiviirtrifosfaadi moodustumist inimese bronhide A549-hACE2, HEp-2 ja normaalsetes epiteelirakkudes.

*In vitro* testide põhjal säilitas remdesiviir sarnase viirusvastase aktiivsuse (< 2,5-kordne muutus) SARS-CoV-2 kliiniliste isolaatide suhtes, mis sisaldavad P323L asendust viiruspolümeeraasis, sealhulgas alfa (B.1.1.7), beeta (B.1.351), gamma (P.1), epsilon (B.1.429), kapa (B.1.617.1), lambda (C.37), ioota (B.1.526) ja dzeeta (P.2) variante, võrreldes varasema SARS-CoV-2 tüve (A tüvi) isolaatidega. Delta (B.1.617.2) ja omikroni (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 ja BA.5) variantide kliiniliste isolaatide suhtes püsis remdesiviiril samuti viirusvastane aktiivsus (< 0,7-kordne muutus) võrreldes A tüve SARS-CoV-2 isolaatidega. Remdesiviiri viirusvastane aktiivsus SARS-CoV-2 variantide suhtes on esitatud tabelis 7.

**Tabel 7. Remdesiviiri viirusvastane toime SARS-CoV-2 variantide kliiniliste isolaatide suhtes**

SARS-CoV-2 tüvi	Riik, kus esimesena tuvastati	WHO nomenklatuur	Põhiasendused	Remdesiviiri EC <sub>50</sub> (nM)	Tundlikkuse muutus kordades	Tundlikkuse muutus
A	USA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	UK	alfa	P323L	192	1,58	Muutuseta <sup>a</sup>
B.1.351	Lõuna-Aafrika	beeta	P323L	141	1,19	Muutuseta <sup>a</sup>
P.1	Brasiilia	gamma	P323L	97	0,82	Muutuseta <sup>a</sup>
B.1.617.2	India	delta	P323L, G671S	70	0,59	Muutuseta <sup>a</sup>
B.1.429	USA	epsilon	P323L	210	1,94	Muutuseta <sup>a</sup>
P.2	Brasiilia	dzeeta	P323L	151	1,17	Muutuseta <sup>a</sup>
B.1.526	USA	ioota	P323L	258	2,33	Muutuseta <sup>a</sup>
B.1.617.1	India	kapa	P323L	77	0,63	Muutuseta <sup>a</sup>
C.37	Peruu	lambda	P323L	175	1,37	Muutuseta <sup>a</sup>
B.1.1.529	Lõuna-Aafrika	omikron				
BA.1			P323L	44	0,45	Muutuseta <sup>a</sup>
BA.2			P323L	25	0,23	Muutuseta <sup>a</sup>
BA.2.12.1			P323L	33	0,20	Muutuseta <sup>a</sup>
BA.4			P323L	25	0,15	Muutuseta <sup>a</sup>
BA.5			P323L	106	0,66	Muutuseta <sup>a</sup>

a Tundlikkuse vähenemine < 2,5 ei ole oluline. Ühegi variandi tundlikkus ei ole vähenenud.

## Resistentsus

### *Rakukultuuris*

Rakukultuurist selekteeriti SARS-CoV-2 isolaadid, mille tundlikkus remdesiviiri suhtes oli vähenenud. Ühel ravimiga GS-441524 selektsioonil, mis on remdesiviiri nukleosiidi lähteaine, tekkisid viiruste kogumid, mis ekspresseerisid aminohappe asenduste kombinatsioone viiruse RNA-st sõltavas RNA-polümeraasi mutatsioonides V166A, N198S, S759A, V792I, C799F ja C799R, tekitades EC<sub>50</sub> 2,7, kuni 10,4-kordset tundlikkuse vähenemist. Kui need viidi kohtspetsiifilise mutageneesi teel ükshaaval metsikut tüüpi rekombinantssesse viirusesse, täheldati 1,7- kuni 3,5-kordset tundlikkuse vähenemist remdesiviiri suhtes. Teises remdesiviiriga selektsioonis, milles kasutati SARS-CoV-2 isolaati, mis sisaldas viiruspolümeraasi P323L asendust, tekkis üks aminohappe asendus V166L. Rekombinantsete viiruste korral, millel oli ainult P323L asendus või P323L+V166L kombinatsioon, muutus remdesiviirile vastuvõtlikkus vastavalt 1,3- ja 1,5-kordselt.

Hiire hepatiidiviirusel põhinevat näriliste koroonaviiruse mudelsüsteemi kasutades tuvastati rakukultuuris remdesiviiri resistentsuse profileerimisel viiruse RNA-sõltavas RNA polümeraasis kahes aminohappe asendust (F476L ja V553L), mis asusid koroonaviiruste konserveerunud piirkondades ja mis põhjustasid 5,6-kordselt vähenenud tundlikkuse remdesiviirile. Vastavate asenduste (F480L ja V557L) sisseviimine SARS-CoV-idesse andis tulemuseks 6-kordselt vähenenud tundlikkuse remdesiviirile rakukultuuris ning pidurdas SARS-CoV patogeneesi hiire mudelis. SARS-CoV-2 rekombinantssesse viirusesse vastavate asenduste F480L ja V557L ükshaaval sisseviimisel vähendasid mõlemad remdesiviiri suhtes tundlikkust kahekordselt.

### *Kliinilistes uuringutes*

Uuringus NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) 61 patsiendil, kelle kohta olid saadaval ravieelsed ja ravi alustamise järgsed sekveneerimisandmed, oli viiruse RNA-sõltavas RNA polümeraasis asenduste tekkimise sagedus Veklury'ga ravitud patsientidel sarnane sagedusega nagu platseebot saanud patsientidel. Kahel Veklury'ga ravitud patsiendil täheldati viiruse RNA-sõltavas RNA polümeraasis asendusi, mis olid varem tuvastatud resistentsuse valiku katsetes (V792I või C799F) ja mida seostati remdesiviiri suhtes esineva tundlikkuse vähese muutusega kordades ( $\leq 3,4$ -kordne). Muid asendusi RNA-sõltavas RNA polümeraasis Veklury'ga ravitud patsientidel seoses resistentsusega remdesiviiri suhtes ei täheldatud.

Uuringus GS-US-540-9012 oli 244 patsiendil, kelle kohta olid saadaval ravieelsed ja ravi alustamise järgsed sekveneerimisandmed, viiruse RNA-sõltavas RNA polümeraasis asenduste tekkimise sagedus Veklury'ga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanud patsientidega. Ühel Veklury'ga ravitud patsiendil tekkis viiruse RNA-sõltavas RNA polümeraasis (A376V) asendus, mida seostati remdesiviiri suhtes esineva tundlikkuse (12,6-kordse) muutusega *in vitro*. Muid asendusi RNA-sõltavas RNA polümeraasis ega replikatsiooni- ja transkriptsioonikompleksi teistes valkudes Veklury'ga ravitud patsientidel seoses resistentsusega remdesiviiri suhtes ei täheldatud.

Uuringus GS-US-540-5823 täheldati patsientide seas, kelle kohta olid olemas ravieelsed ja algtaseme järgsed sekveneerimisandmed, ühel patsiendil 23-st remdesiviiriga ravitud patsiendist asendusi viiruse RNA-st sõltavas RNA polümeraasis (A656P ja G670V). Täheldatud asendusi ei ole seostatud remdesiviirivastase resistentsusega.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### *Kliinilised uuringud COVID-19 patsientidel*

#### Uuring NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus said haiglaravil täiskasvanud patsiendid, kellel oli COVID-19 koos tõendatud alumiste hingamisteede haaratusega 200 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas 1 päeva jooksul, millele järgnes 100 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas kuni 9 päeva jooksul (kokku 10 päeva intravenoosset ravi). Uuringusse kaasati 1062 haiglaravil patsienti: 159 (15%) patsienti kerge/mõõduka haigusega (15% mõlemas ravirühmas) ja 903 (85%) patsienti raske haigusega (85% mõlemas ravirühmas). Kerge/keskmise haigus määratleti kui

SpO<sub>2</sub> > 94% ja hingamiskiirus < 24 hingetõmmet minutis ilma lisahapnikuta; raske haigus määratleti kui SpO<sub>2</sub> toaõhus ≤ 94% või hingamiskiirus ≥ 24 hingetõmmet/min ning lisahapnik või mehaanilise hingamisabi vajadus. Kokku said mehaanilist hingamisabi / kehavälisest membraanoksügenatsioonist (*Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO-d*) 285 patsienti (26,8%) (n=131 said remdesiviiri). Patsiendid randomiseeriti suhtega 1: 1 vastavalt haiguse raskusastmele, saamaks remdesiviiri (n = 541) või platseebo (n = 521), millele lisandus standardravi.

Keskmine vanus ravi algul oli 59 aastat ja 36% patsientidest olid 65-aastased või vanemad. Kuuskümmend neli protsenti oli mehi, 53% valgeid, 21% mustanahalisi ja 13% aasialasi. Kõige sagedamad kaasnevad haigused olid hüpertensioon (51%), rasvumine (45%) ja II tüüpi suhkurtõbi (31%); kaasuvate haiguste jaotus oli kahes ravirühmas sarnane.

Ligikaudu 38,4% (208/541) patsientidest sai 10-päevase ravikuuri remdesiviiriga.

Esmane kliiniline tulemusnäitaja oli aeg taastumiseni 29 päeva jooksul pärast randomiseerimist, mida määratleti kas haiglast väljakirjutamisena (koos või ilma aktiivsuse piiranguteta ja koos või ilma koduse hapnikuvajaduseta) või haiglaravil olemisena, aga ilma lisahapniku vajaduseta ja edasist meditsiinilist ravi mittevajavana. Taastumise mediaanaeg oli 10 päeva remdesiviiri rühmas ja 15 päeva platseeborühmas (taastumise esinemissageduse suhtarv 1,29; [95% CI: 1,12...1,49], p < 0,001).

Haiglassevõtu hetkel kerge/keskmise haigusega rühmas (n=159) taastumisaeg ei erinenud. Mediaanaeg taastumiseni oli remdesiviiri rühmas 5 päeva ja platseebo rühmas 7 päeva (taastumise esinemissageduse suhtarv 1,10 [95% CI 0,8 kuni 1,53]); järjestusskaalal oli paranemise šanss remdesiviiri rühmas 12. päeval platseeborühmaga võrreldes järgmine: šansside suhe 1,6 [95% CI 0,7 kuni 1,3, p = 0,562].

Haiglassevõtu hetkel raske haigusega patsientide seas (n=903) oli mediaanaeg taastumiseni remdesiviiri rühmas 12 päeva ning platseebo rühmas 19 päeva (taastumise esinemissageduse suhtarv 1,34; [95% CI 1,14 kuni 1,58]; p < 0,001); järjestusskaalal oli paranemise šanss remdesiviiri rühmas 15. päeval platseeborühmaga võrreldes järgmine: šansside suhe 1,6 [95% CI 1,3 kuni 2,0].

Üldiselt olid paranemise šansid järjestusskaalal 15. päeval remdesiviirirühmas kõrgemad kui platseeborühmas (šansside suhe 1,6; [95% CI 1,3 kuni 1,9], p < 0,001).

Kogu populatsioonil oli 29 päeva suremus remdesiviiri rühmas 11,6% ja platseeborühmas 15,4% (riskitiheduste suhe 0,73; [95% CI 0,52...1,03]; p = 0,07). 29 päeva suremuse järelanalüüs järjestusskaala järgi on esitatud tabelis 8.

**Tabel 8. 29 päeva suremuse tulemused järjestusskaala<sup>a</sup> järgi algtasemel – uuring NIAID ACTT-1**

	Järjestusskaala skoor algtasemel			
	5		6	
	Vajab madala pealevooluna hapnikku		Vajab kõrge pealevooluna hapnikku või mitteinvasiivset mehaanilist ventilatsiooni	
	Remdesiviir (N = 232)	Platseebo (N = 203)	Remdesiviir (N = 95)	Platseebo (N = 98)
<b>29 päeva suremus</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Riskitiheduste suhe<sup>b</sup> (95% CI)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Ei ole eelnevalt määratletud analüüs.

b Riskitiheduste suhted algtaseme järjestusskaala skoori alarühmades on saadud mittestratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudelist.

#### Uuring GS-US-540-5773 raske COVID-19-ga patsientidel

Randomiseeritud, avatud mitmekeskuseline kliiniline uuring (uuring 5773) patsientidega, kes olid vähemalt 12 aastat vanad ja kellel oli kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon, hapnikusaturatsioon toaõhus ≤ 94% ja radioloogilised tõendid pneumoonia kohta ja kus võrreldi 200 patsienti, kes said

remdesiviiri 5 päeva, 197 patsiendiga, kes said remdesiviiri 10 päeva. Kõik patsiendid said 200 mg remdesiviidi 1. päeval ja edasistel päevadel 100 mg üks kord ööpäevas, lisaks standardne ravi. Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline seisund 14. päeval, mida hinnati 7-punktsel järjestusskaalal, mis ulatus haiglast väljakirjutamisest kuni senisest suurema hapnikravi ja hingamisabi ja surmani.

10-päevasele remdesiviiri kuurile juhuslikustatud patsientide taastumise esinemissageduse suhe 14. päeval oli 5-päevasele kuurile juhuslikustatud patsientidega võrreldes 0,67 (šansside suhe); [95% CI 0,46 kuni 0,98]. Selles uuringus täheldati statistiliselt olulisi tasakaalutusi ravieelses kliinilises olekus. Pärast rühmadevaheliste ravieelsete erinevustega kohandamist oli taastumise esinemissageduse suhtarv 14. päeval 0,75 [šansside suhe]; [95% CI 0,51 kuni 1,12]. Lisaks ei esinenud 5- ja 10-päevase kuuri rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi pärast ravieelsete erinevustega kohandamist. 28-päevane igal põhjusel suremus oli 5- ja 10-päevases rühmas vastavalt 12% ja 14%.

#### Uuring GS-US-540-9012 kinnitatud COVID-19 haigusega patsientidel, kellel on suurenenud risk haiguse progresseerumiseks

Randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, et hinnata ravi remdesiviiriga ambulatoorselt 562-l patsiendil, sh 8 noorukil (12-aastased ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kg), kellel oli kinnitatud COVID-19 haigus ja vähemalt üks riskifaktor haiguse progresseerumiseks hospitaliseerimiseni. Haiguse progresseerumise riskifaktorid olid: vanus  $\geq 60$  aastat, krooniline kopsuhaigus, hüpertensioon, kardiovaskulaarne või tserebrovaskulaarne haigus, suhkurtõbi, rasvumine, immuunpuudulikkus, krooniline kerge või mõõduka raskusega neeruhaigus, krooniline maksahaigus, praegu esinev vähktõbi või sirprakuline aneemia. Vaktsineeritud patsiente uuringusse ei kaasatud.

Remdesiviiriga ravitud patsiendid said 200 mg 1. päeval ja 100 mg üks kord ööpäevas järgnevatel päevadel, kokku 3 päeva intravenoosselt manustatavat ravi. Patsiendid randomiseeriti 1:1, stratifitseerituna spetsiaalses hooldusasutuses elamise (jah/ei), vanuse ( $< 60$  vs.  $\geq 60$  aastat) ja piirkonna (USA vs. väljaspool USA-d) järgi, et saada lisaks tavapärasele ravile remdesiviiri (n=279) või platseebot (n=283).

Uuringu alguses oli keskmine vanus 50 aastat (30% patsientidest oli 60-aastased või vanemad); 52% olid mehed, 80% olid valged, 8% mustanahalised, 2% olid asiaadid, 44% olid hispaanlased või latiinod; kehamassiindeksi mediaan oli 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Kõige sagedasemad kaasuvad haigused olid suhkurtõbi (62%), rasvumine (56%) ja hüpertensioon (48%). Sümptomite kestuse mediaan (Q1, Q3) oli enne ravi 5 (3,6) päeva; mediaanne viiruskoormus oli ravieelselt 6,3 log<sub>10</sub> koopiat/ml. Ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse tunnused olid remdesiviiri- ja platseeborühma vahel sarnased. Valikuliste biomarkeri proovide uurimusliku järeleanalüüsi kohaselt olid 14,8% patsientidest ravieelselt seroposiitvused ja 37,7% seronegatiivsed (47,5% ei andnud valikuliste biomarkeri proovide võtmiseks nõusolekut).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel oli COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine (määratletud kui vähemalt 24 tundi kestnud akuutne ravi) või ükskõik millisel põhjusel suurem 28 päeva jooksul. Sündmused (COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või suurem 28 päeva jooksul) esinesid 2-l (0,7%) remdesiviiriga ravitud patsiendil võrreldes 15 (5,3%) samaaegselt platseebot saama randomiseeritud patsiendiga, mis näitab, et COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või suurem vähenes 87% võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe 0,134 [95% CI, 0,031 kuni 0,586]; p=0,0076). Absoluutse riski vähenemine oli 4,6% (95% CI, 1,8% kuni 7,5%). 28. päeval ei täheldatud ühtegi surmajuhtumit. Kuus hospitaliseerimise juhtu 17-st olid teadaoleva ravieelse seroloogilise staatusega patsientidel (seroposiitvuseid: remdesiviiri rühmas n = 0 ja platseeborühmas n = 2; seronegatiivseid: remdesiviiri rühmas n = 2 ja platseeborühmas n = 2). 11 hospitaliseerimise juhtu 17-st olid platseeborühmas teadmata ravieelse seroloogilise staatusega patsientidel ja remdesiviiri rühmas neid ei olnud. Teadaoleva seroloogilise staatusega patsientide väikese arvu ja juhtude vähesel üldarvu tõttu ei saanud seroloogilise staatuse järgi stratifitseeritud alarühmades efektiivsuse kohta järeldusi teha.

## QT

Praegused mittekliinilised ja kliinilised andmed ei viita QT pikenemise riskile, kuid QT pikenemist ei ole inimestel üksikasjalikult hinnatud.

## Lapsed

Uuring GS-US-540-5823 on ühe ravirühmaga avatud uuring, milles hinnati remdesiviiri farmakokineetikat ja ohutust COVID-19-ga lastel vanuses vähemalt 28 päeva, kehakaaluga vähemalt 3 kg (n = 53). Efektiivsuse tulemusnäitajad olid teisesed ja neid analüüsiti kirjeldavalt, seetõttu tuleb nende tõlgendamisel olla ettevaatlik. Uuring veel kestab.

Patsiendid kehakaaluga  $\geq 40$  kg said 1. päeval 200 mg remdesiviiri ja edasistel päevadel 100 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas (s.t täiskasvanu annuse); patsiendid kehakaaluga  $\geq 3$  kg kuni  $< 40$  kg said 1. päeval remdesiviiri 5 mg/kg ja edasistel päevadel remdesiviiri 2,5 mg/kg üks kord ööpäevas. Mediaanne remdesiviiri kasutamise kestus (vahemik) oli 5 (1; 10) päeva.

Ravieelsel tasemel oli mediaanne vanus 7 aastat (vahemik: 0,1 kuni 17 aastat); 57% olid naissoost, kehakaalu mediaan oli 24,6 kg (vahemik: 4 kg kuni 192 kg). Kokku 19 patsienti (37%) olid ülekaalulised (KMI vanuse järgi  $\geq 95$ . protsentil); 1., 2., 3., 4. ja 8. kohordis vastavalt 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) ja 4 (80%). Invasiivsel juhitalval hingamisel oli kokku 12 patsienti (23%) (7-punktilisel nummerdatud skaalal 2 punkti), 18 (34%) olid mitteinvasiivsel hingamisel või said tugeva vooluga hapnikku (skoor 3); 10 (19%) said nõrga vooluga hapnikku (skoor 4); ja 13 (25%) olid ravieelselt ruumiõhul (skoor 5). Sümptomite üldine mediaanne (Q1, Q3) kestus ja haiglaravi kestus enne esimest remdesiviiri annust oli vastavalt 5 (3; 7) päeva ning 1 (1; 3) päeva.

Kogu uuringupopulatsiooni kliinilise seisundi mediaanne (Q1, Q3) muutus ravieelse tasemega võrreldes (hinnatuna 7-punktilisel nummerdatud skaalal, mis ulatus surmast [skoor 1] haiglast väljakirjutamiseni [skoor 7]), oli +2,0 (1,0; 4,0) punkti 10. päevaks. Patsientidest, kelle ravieelne skoor nummerdatud skaalal oli  $\leq 5$  punkti, paranes 10. päevaks kliiniline seisund  $\geq 2$  punkti võrra 75,0%-l (39/52); mediaanne (Q1, Q3) aeg paranemiseni oli 7 (5; 16) päeva. Üldiselt kirjutati 10. päeval haiglast välja 60% patsientidest. Enamik patsiente, 92% (49/53), sai peale remdesiviiri COVID-19 raviks vähemalt üht samaaegset ravimit, sealhulgas immunomodulaatoreid ja põletikuvastaseid ravimeid. Uuringu vältel suri kolm patsienti.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada remdesiviiriga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Remdesiviiri farmakokineetilisi omadusi on uuritud tervetel vabatahtlikel ja COVID-19-ga patsientidel.

### Imendumine

Remdesiviiri ja selle peamise tsirkuleeriva metaboliidi GS-441524 farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanud isikutel. Pärast remdesiviiri intravenooset manustamist täiskasvanutele vastavalt annustamiskeemile, täheldati suurimat plasmakontsentratsiooni infusiooni lõpus annusetasemest olenemata, ning seejärel vähenes see kiiresti poolestusajaga ligikaudu 1 tund. GS-441524 suurimaid plasmakontsentratsioone täheldati vastavalt 1,5 kuni 2,0 tundi pärast 30-minutilise infusiooni algust.

### Jaotumine

Remdesiviir seondub ligikaudu 93% ulatuses inimese plasmavalkudega (*ex vivo* andmed), vaba fraktsiooni määr on 6,4% kuni 7,4%. Seandumine ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vahemikus 1 kuni 10  $\mu\text{M}$ , remdesiviiri seandumise saturatsiooni kohta tõendeid ei ole. Pärast üht 150 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-

remdesiviiri annust oli tervetel katseisikutel <sup>14</sup>C radioaktiivsuse vere-plasma osakaal 15 minuti jooksul alates infusiooni algusest umbes 0,68; see tõusis aja jooksul ja jõudis 5 tunni pärast 1,0-ni, osutades remdesiviiri ja selle metaboliitide diferentseeritud jaotumisele plasmas ja vere rakulistes komponentides.

### Biotransformatsioon

Remdesiviir metaboliseerub laialdaselt farmakoloogiliselt aktiivseks nukleosiidi analoogi trifosfaadiks GS-443902 (moodustub rakusiseselt). Metaboolne aktiveerumistee hõlmab hüdroolüüsi esteraaside toimet, mis viib vahemetaboliidi GS-704277 moodustumiseni. Maksas toimub esteraaside karboksüülesteras 1 ja katepsiin A vahendusel vastavalt 80% ja 10% remdesiviiri metabolismist. Fosforamidaadi lõhestamisele järgneb fosforülatsioon, mis moodustab aktiivse trifosfaadi GS-443902. Kõigi fosforüülitud metaboliitide defosforülatsioon võib põhjustada nukleosiidi metaboliidi GS-441524 moodustumise, mis ise tõhusalt ei refosforüleeru. Remdesiviiri ja/või selle metaboliitide detsüaneerimine, millele järgneb rodaneesi poolt vahendatud konverteerimine, annab tulemuseks tiotsüanaadi aniooni. Tiotsüanaadi tasemed, mis tuvastati pärast 100 mg ja 200 mg remdesiviiri manustamist, jäid oluliselt alla endogeense taseme inimese plasmas.

### Eritumine

Pärast üht 150 mg i.v. [<sup>14</sup>C]-remdesiviiri annust oli annuse täielik saagis 92%, millest ligikaudu 74% leidis uriinist ja 18% väljaheitest. Enamik uriinist saadud remdesiviirist moodustas GS-441524 (49%), 10% remdesiviir. Need andmed osutavad, et GS-441524 eritub peamiselt neerude kaudu. Remdesiviiri ja GS-441524 mediaansed terminaalised poolestusajad olid vastavalt ligikaudu 1 ja 27 tundi.

### Remdesiviiri ja metaboliitide farmakokineetika COVID-19-ga täiskasvanutel

Remdesiviiri ja metaboliitide farmakokineetilised andmed COVID-19-ga täiskasvanutel on esitatud tabelis 9.

**Tabel 9. Remdesiviiri ja metaboliitide (GS-441524 ja GS-704277) korduvate annuste farmakokineetika parameetrid<sup>a</sup> pärast 100 mg remdesiviiri i.v. manustamist COVID-19-ga täiskasvanutele**

Parameetrid Keskmine <sup>b</sup> (95% usaldusvahemik)	Remdesiviir	GS-441524	GS-704277
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

ND = Mitteavastatav (24 tundi pärast annuse manustamist)

a. Populatsiooni farmakokineetika hinnangulised parameetrid remdesiviiri 30-minutilise i.v. infusiooni korral 3 päeva jooksul (uuring GS-US-540-9012, n = 147).

b. Hinnangulised geomeetriselised keskmised

### Muud eripopulatsioonid

#### *Sugu, rass ja vanus*

Populatsiooni farmakokineetika analüüsiga hinnati soost, rassist ja vanusest tulenevate erinevuste mõju remdesiviiri ekspositsioonidele. Sugu ja rass ei mõjutanud remdesiviiri ja selle metaboliitide (GS-704277 ja GS-441524) farmakokineetikat. Haiglaravil olevatel COVID-19-ga patsientidel vanuses ≥ 60 aastat suurenesid metaboliidi GS-441524 farmakokineetilised ekspositsioonid veidi, kuid annuse kohandamine neil patsientidel ei olnud vajalik.

### Lapsed

Remdesiviiri ja selle ainevahetuslike metaboliitide populatsiooni farmakokineetika mudeleid (GS-704277 ja GS-441524), mis loodi terveid uuritavaid ning COVID-19-ga täiskasvanud patsiente ja lapsi hõlmavate uuringute koondandmete põhjal, kasutati farmakokineetilise ekspositsiooni ennustamiseks 50 lapsel vanuses  $\geq 28$  päeva kuni  $< 18$  aastat, kehakaaluga  $\geq 3$  kg (uuring GS-US-540-5823) (tabel 10). Nende patsientide geomeetriselt keskmised ekspositsioonid ( $AUC_{\tau}$ ,  $C_{\max}$  ja  $C_{\tau}$ ) olid manustatud annuste korral kõrgemad remdesiviiri puhul (44% kuni 147%), uuringus GS-441524 ( $-21\%$  kuni  $25\%$ ) ja GS-704277 ( $7\%$  kuni  $91\%$ ) võrrelduna ekspositsioonidega haiglaravil olevatel COVID-19-ga täiskasvanud patsientidel. Seda suurenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks.

**Tabel 10. Hinnangulised farmakokineetilised parameetrid<sup>a</sup> remdesiviiri tasakaaluseisundi korral plasmas uuringutes GS-441524 ja GS-704277 haiglaravil olevatel COVID-19-ga lastel ja täiskasvanud patsientidel**

Parameetrid Keskmine <sup>b</sup>	Lapsed					Haiglaravil täiskasvanud patsiendid (N = 277)
	1. kohort 12 kuni < 18 aastat ja kehakaal $\geq 40$ kg (N = 12)	8. kohort < 12 aastat ja kehakaal $\geq 40$ kg (N = 5)	2. kohort 28 päeva kuni < 18 aastat ja kehakaal 20 kuni < 40 kg (N = 12)	3. kohort 28 päeva kuni < 18 aastat ja kehakaal 12 kuni < 20 kg (N = 11)	4. kohort 28 päeva kuni < 18 aastat ja kehakaal 3 kuni < 12 kg (N = 10)	
<b>Remdesiviir</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
$C_{\tau}$ (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Farmakokineetika parameetreid modelleeriti PopPK mudeliga 0,5 tundi kestnud remdesiviiri infusioonidega.

b Hinnangulised geomeetriselt keskmised.

Haiglaravil lapsed on uuringust GS-US-540-5823; patsientidele manustati 1. päeval 200 mg ja seejärel edasistel päevadel 100 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas (1. ja 8. kohort) või 1. päeval 5 mg/kg ja seejärel edasistel päevadel 2,5 mg/kg remdesiviiri üks kord ööpäevas (2. kuni 4. kohort) ravi kestusega kokku 10 päeva.

Haiglaravil täiskasvanud patseidid on uuringust CO-US-540-5844 (III faasi randomiseeritud uuring remdesiviiri ohutuse ja viirusvastase aktiivsuse hindamiseks raske COVID-19-ga patsientidel); patsientidele manustati 1. päeval 200 mg remdesiviiri ja seejärel edasistel päevadel 100 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas (ravi kestusega kokku 10 päeva).

### Neerukahjustus

Remdesiviiri ja GS-441524 farmakokineetikat neerukahjustuse korral ei ole hinnatud. Remdesiviiri muutumatul kujul ei eritu olulisel määral uriiniga, kuid selle peamine metaboliit GS-441524 eritub renaaalselt ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib teoreetiliselt tõusta metaboliitide sisaldus plasmas. Abiaine naatrium-beetadekstriin-sulfobutüüleeter eritub neerude kaudu ning akumuleerib vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Veklury't ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on  $< 30$  ml/min.

### Maksakahjustus

Remdesiviiri ja GS-441524 farmakokineetikat maksakahjustuse korral ei ole hinnatud. Maksa roll remdesiviiri metabolismis ei ole teada.

### Haiglaravi

COVID-19-st põhjustatud raske kopsupõletikuga haiglaravil olevatel patsientidel olid remdesiviiri farmakokineetilised ekspositsioonid üldjuhul samas vahemikus haiglaravi mittesaavate patsientide ekspositsioonidega. Metaboliitide GS-704277 ja GS-441524 sisaldused olid veidi suurenenud.

### *Koostoimed*

Remdesiviir inhibeeris CYP3A4 *in vitro* (vt lõik 4.5). Füsioloogiliselt olulistes kontsentratsioonides (püsiseisundis) ei inhibeerinud remdesiviir ega selle metaboliidid GS-441524 ja GS-704277 *in vitro* CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ega 2D6. Remdesiviir ei ole ajast sõltuv CYP450 ensüümide inhibiitor *in vitro*.

Remdesiviir indutseeris *in vitro* CYP1A2 ja võibolla CYP3A4, aga mitte CYP2B6 (vt lõik 4.5)

*In vitro* andmed ei näita UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ega 2B7 kliiniliselt olulist pärssimist remdesiviiri või selle metaboliitide GS-441524 ja GS-704277 poolt. Remdesiviir inhibeeris UGT1A1 *in vitro*, kuid mitte selle metaboliidid.

GS-441524 ja GS-704277 puhul oli UGT1A3 ainus ensüüm, mille metabolism oli tuvastatav.

Remdesiviir inhibeeris OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 ja OATP1B3 *in vitro* (vt lõik 4.5). Füsioloogiliselt olulistes kontsentratsioonides ei pärssinud remdesiviir ja selle metaboliidid P-gp-d ja BCRP-d *in vitro*.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Toksikoloogia

Pärast remdesiviiri intravenooset manustamist (aeglane boolus) reesusahvidele ja rottidele ilmnes pärast lühikest raviperioodi raske neerutoksilisus. Isastel reesusahvidel annustega 5, 10 ja 20 mg/kg ööpäevas 7 päeva jooksul tekkis kõigi annustega keskmise uurealämmastiku tõus ja keskmise kreatiniinitaseme tõus, neerutorukeste atroofia, basofiilia ja silindrid, ning ühe looma ettenägematu surm annuse 20 mg/kg/ööpäevas korral. Rottidel andsid annused > 3 mg/kg ööpäevas kuni 4 nädala jooksul tulemuseks leiud, mis osutasid neerukahjustusele ja/või düsfunktsioonile. Remdesiviiri peamise tsirkuleeriva metaboliidi (GS-441524) süsteemsed ekspositsioonid (AUC) olid intravenoosel manustamisel inimesele soovitatava annuse (*recommended human dose*, RHD) juures inimese ekspositsiooniga võrreldes 0,1-kordsed (ahvidel 5 mg/kg ööpäevas) ja 0,3-kordsed (rottidel 3 mg/kg ööpäevas).

### Kantserogeneesus

Pikaajalisi loomkatseid remdesiviiri võimaliku kantserogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud.

### Mutageneesus

Remdesiviir ei olnud genotoksiline analüüsipaneelis, mis hõlmas bakteriaalset mutageensust, kromosoomihälbeid inimese perifeerse vere lümfotsüüte kasutades ning roti mikrotoomade analüüsi *in vivo*.

### Reproduktiivtoksilisus

Kui remdesiviiri manustati igapäevaselt süsteemses toksilises annuses (10 mg/kg ööpäevas) intravenooselt emastele rottidele 14 päeva enne paaritumist ja viljastumise ajal, täheldati kollaskeha vähenemist, pesastumise vähenemist ning elujõuliste embrüote arvu vähenemist; peamise tsirkuleeriva metaboliidi (GS-441524) ekspositsioon vastas 1,3-kordsele inimese plasmakontsentratsioonile RHD juures. Selle annuse korral ei olnud mingit mõju emaste reproduktiivsusele (paaritumine, viljakus ja viljastamine).

Rottidel ja küülikutel ei näidanud remdesiviir negatiivseid toimeid embrüo ja loote arengule, kui tiinetele loomadele manustatud remdesiviiri peamise tsirkuleeriva metaboliidi (GS-441524) süsteemsaadavus (AUC) vastas kuni 4-kordsele süsteemsele saadavusele inimestel RHD juures.



Rottidel ei esinenud pre- ja postnataalsele arengule kahjulikke toimet, kui remdesiviiri peamise ringleva metaboliidi (GS-441524) süsteemne ekspositsioon (AUC) oli sarnane RHD korral esineva ekspositsiooniga.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumsulfobutüülbetadeks  
Soolhape (pH reguleerimiseks) (E507)  
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks) (E524)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega manustada samaaegselt koos teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaalid

4 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud infusioonilahus

Lahjendatud remdesiviiri infusioonilahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril alla 25 °C või kuni 48 tundi külmkapis (2 °C...8 °C).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Säilitamise eritingimused puuduvad.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal, elastomeerist sulgur ja eemaldatava kattega alumiiniumümbris.

Pakendi suurus: 1 viaal

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Valmistage infusioonilahus aseptilistes tingimustes, manustamiseks ettenähtud päeval. Remdesiviiri tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste sisalduse ja värvimuutuste osas, kui lahus ja pakend seda võimaldavad. Kui täheldate ühte neist muutustest, tuleb lahus hävitada ning valmistada ette värske lahus.

Remdesiviir tuleb muuta manustamiskõlblikuks 19 ml steriilse süsteveega ning lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses, enne kui seda manustatakse intravenoosse infusioonina 30 kuni 120 minuti jooksul.

## Remdesiviiri infusioonilahuse ettevalmistamine

### *Manustamiskõlblikuks muutmine*

Võtke vajalik arv ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaale hoidlast välja. Iga viaali puhul:

- Muutke remdesiviiri infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber asepticistes tingimustes manustamiskõlblikuks, lisades igasse viaali sobivas suuruses süstla ja nõela abil 19 ml steriilset süstevett.
  - Kui vaakum ei ole piisav, et tõmmata steriilset süstevett viaali, hävitage viaal.
- Kasutage remdesiviiri pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks üksnes **steriilset süstevett**.
- Seejärel raputage viaali kohe 30 sekundit.
- Laske viaali sisul 2 kuni 3 minutit seista. Tulemuseks peab olema läbipaistev lahus.
- Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, raputage viaali uuesti 30 sekundit ja laske viaali sisul 2 kuni 3 minutit seista. Korra ke seda protseduuri seni, kuni pulber on täielikult lahustunud.
- Kontrollige viaali, et konteiner ja sulgur oleksid defektideta ning lahuses ei oleks nähtavaid osakesi.
- Lahjendage lahus kohe pärast lahustamist.

### *Lahjendamine*

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb olla hoolikas. Kuna ravim ei sisalda säilitusaineid ega konservante, siis tuleb parenteraalse infusioonilahuse ettevalmistamisel järgida aseptika nõudeid. Kui võimalik, siis on soovitatav manustada alati kohe pärast ettevalmistamist.

### *Täiskasvanud patsiendid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)*

- Määrake 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi kogus vastavalt tabelile 11, et saada infusioonikotist võetava süstelahuse kogus.

**Tabel 11. Soovituslikud lahjendusjuhised. Manustamiskõlblikuks muudetud remdesiviiri infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber**

<b>Remdesiviiri annus</b>	<b>Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) kasutatava infusioonikoti maht</b>	<b>Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonikotist võetava ja ära visatava lahuse kogus</b>	<b>Manustamiskõlblikuks muudetud remdesiviiri kogus</b>
200 mg (2 viaali)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 viaal)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

MÄRKUS. 100 ml on ette nähtud raske vedelikupiiranguga, nt. ARDS-i või neerupuudulikkusega, patsientidele.

- Võtke kotist sobivas suuruses süstla ja nõelaga välja ja visake ära tabelis 11 esitatud nõutav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml lahust.
- Võtke sobivas suuruses süstla ja nõela abil välja tabelis 11 esitatud nõutav kogus remdesiviiri. Hävitage remdesiviiri viaali alles jäänud kasutamata kogus.
- Viige nõutav kogus remdesiviiri valitud infusioonikotti.
- Keerake kotti õrnalt 20 korda tagurpidi, et kotis sisalduvat lahust segada. Ärge raputage.
- Saadud lahus on stabiilne kuni 24 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) või kuni 48 tundi külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

### *Lapsed (vanuses vähemalt 4 nädalat ja kehakaaluga 3 kg kuni alla 40 kg)*

- Lahjendage 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesiviiri kontsentratsiooni veelgi, et saada fikseeritud kontsentratsioon 1,25 mg/ml, kasutades 0,9% naatriumkloriidi.
- 1,25 mg/ml remdesiviiri infusioonilahuse vajalik kogu infusioonimaht arvutatakse lapse kehakaalu põhise annustamisskeemi järgi, milles küllastusannus on 5 mg/kg ja iga säilitusannus 2,5 mg/kg.
- Lastele annustamisel tuleb kasutada väikeseid 0,9% naatriumkloriidi infusioonikotte (nt 25, 50 või 100 ml) või sobiva suurusega süstlaid. Soovitatav annus manustatakse intravenoosse infusiooni teel annusest sõltuvas mahus, et saada remdesiviiri sihtkontsentratsioon 1,25 mg/ml.
- < 50 ml mahtude manustamiseks võib kasutada süstalt.

Pärast infusiooni loputage infusioonisüsteemi vähemalt 30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml lahusega.

Kasutuselt kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1459/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. juuli 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. aprill 2022

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VIAALI PAPPKARP (INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI PULBER)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
remdesiviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 100 mg remdesiviiri (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 mg/ml).

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab naatriumsulfobutüülbetadeksi, soolhapet ja naatriumhüdrosiidi, [lisainfo saamiseks](#)  
lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

[Infusioonilahuse kontsentraadi pulber](#)  
1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1459/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

Lisada QR-код [www.veklury.eu/](http://www.veklury.eu/)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT (INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI PULBER)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Veklury 100 mg kontsentraadi pulber  
remdesiviir

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 mg/ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber remdesiviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne kui teile antakse seda ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Kui Veklury on välja kirjutatud teie lapsele, arvestage, et kogu käesolevas infolehes esitatud teave on suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege „teie“ asemel „teie laps“).**

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Veklury ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Veklury't
3. Kuidas Veklury't teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Veklury't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Veklury ja milleks seda kasutatakse

Veklury's sisalduv toimeaine on remdesiviir. See on viirusevastane ravim, mida kasutatakse COVID-19 raviks.

COVID-19 põhjustajaks on viirus nimetusega koroonaviirus. Veklury peatab viiruse mitmekordistumist rakkudes ning see peatab viiruse leviku kehas. See võib aidata teie organismil viirusinfektsioonist võitu saada ning teil kiiremini terveks saada.

Veklury't kasutatakse COVID-19 raviks:

- täiskasvanutel ja lastel (vähemalt 4 nädala vanused ja kehakaaluga vähemalt 3 kg), kellel on kopsupõletik ja kes vajavad hingamise toetamiseks lisahapnikku, kuid ei saa kunstlikku ventilatsiooni (kui ravi alguses kasutatakse isehingamise abistamiseks või asendamiseks mehaanilist abi).
- täiskasvanutel ja lastel (kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes ei vaja hingamiseks lisahapnikku ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks.

#### 2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Veklury't

**Teile ei manustata tavaliselt Veklury't, kui:**

- **te olete** remdesiviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Kui see käib teie kohta, siis rääkige sellest niipea kui võimalik oma arstile või meditsiiniõele.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Veklury kasutamise alustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- **kui teil on maksaprobleeme.** Mõnel inimesel tekib Veklury kasutamise ajal maksaensüümide aktiivsuse tõus. Teie arst teeb teile enne ravi alustamist vereanalüüsid, et kontrollida, kas selle manustamine on teile ohutu;
- **kui teil on neeruprobleeme.** Teatud raskete neeruprobleemidega inimestele ei tohi seda ravimit manustada. Teie arst teeb teile vereanalüüsid, et kontrollida, kas selle manustamine on teile ohutu.
- **kui teil on immuunpuudulikkus.** Kui teie immuunsüsteem ei tööta korralikult, siis võib teie arst teid hoolikamalt jälgida, et veenduda ravi mõjumises.

## Infusioonijärgsed reaktsioonid

Veklury võib infusiooni ajal ja järel põhjustada allergilisi reaktsioone, sh anafülaktilisi reaktsioone (äkilisi eluohtlikke allergilisi reaktsioone). Allergilisi reaktsioone on esinenud harva. Anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete alusel hinnata. Haigusnähud võivad olla:

- vererõhu või pulsisageduse muutused;
- madal hapnikusisaldus veres;
- kõrge kehatemperatuur;
- õhupuudus, vilistav hingamine;
- näo, huulte, keele või kurgu turse (angioödeem);
- lööve;
- halb enesetunne (iiveldus);
- oksendamine;
- higistamine;
- värisemine.

→ **Rääkige oma arstile või meditsiiniõele viivitamatult**, kui te märkate mõnd neist toimetest.

## Vereanalüüsid enne ravi ja ravi ajal

Kui teile kirjutatakse välja Veklury, siis tehakse teile enne ravi algust vereanalüüsid. Veklury'ga ravitavatele patsientidele tehakse ravi ajal iga päev vereanalüüsid, lähtudes tervishoiutöötaja otsusest. Nende analüüsides kontrollitakse neeru- või maksaprobleemide esinemist ja seda, kui kiiresti teie veri hüübib. Ravi Veklury'ga peatatakse, kui teie neerud või maks näitavad ravi ajal kahjustumise märke. Vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“.

## Lapsed ja noorukid

Veklury't ei tohi anda alla 4 nädala vanustele lastele ega neile lastele, kes kaaluvad alla 3 kg. Ravimi kohta ei ole piisavalt teavet, et seda neile lastele anda.

## Muud ravimid ja Veklury

**Teatage oma arstile või meditsiiniõele**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke klorokviini ega hüdroksüklorokviini samaaegselt Veklury'ga.

→ **Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda neist ravimitest**

## Rasedus ja imetamine

**Öelge oma arstile või meditsiiniõele**, kui te olete rase või kui te arvate end olevat rase. Ei ole piisavalt informatsiooni, et olla kindel, kas Veklury't on raseduse ajal ohutu kasutada. Veklury't antakse ainult siis, kui ravi võimalikud kasud kaaluvad üles võimalikud riskid emale ja sündimata lapsele. **Veklury'ga ravimise ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.**

**Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te imetate last.** Ei ole veel teada, kas Veklury või COVID-19 viirus tungib rinnapiima või milline võib olla selle toime lapsele või piima tekkele. Teie arst aitab

teil otsustada, kas jätkata imetamist või alustada ravi Veklury'ga. Te peate kaaluma ravi võimalikku kasulikkust endale ja võrdlema seda imetamise kasulikkusega tervisele ja riskiga oma lapsele.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt ei mõjuta Veklury teie autojuhtimise võimet.

### Veklury sisaldab tsüklodekstriini

Ravim sisaldab 3 g naatriumsulfobutüülbetadeksi ühes 100 mg Veklury annuses (algannuses 6 g). See koostisosa on *tsüklodekstriini emulgaator*, mis aitab ravimil kehas levida.

## 3. Kuidas Veklury't teile manustatakse

Veklury't manustab teile meditsiiniõde või arst üks kord ööpäevas veeni tilgutamise (*intravenoosse infusiooni*) teel, mis kestab 30 kuni 120 minutit. Ravi ajal jälgitakse teid hoolikalt.

### Soovitav annus täiskasvanutele ja lastele

	Täiskasvanud	Lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)	Vähemalt 4 nädala vanused lapsed (kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg)
<b>1. päev</b> (üks algannus)	200 mg	200 mg	5 mg kehakaalu kg kohta
<b>2. päev ja edaspidi</b> (üks kord ööpäevas)	100 mg	100 mg	2,5 mg kehakaalu kg kohta

### Kui kaua ravi kestab

	Täiskasvanud	Lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)	Vähemalt 4 nädala vanused lapsed (kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg)
Patsiendid, kellel on kopsupõletik ja kes vajavad lisahapnikku	Üks kord ööpäevas vähemalt 5 päeva. Võidakse pikendada kokku kuni 10 päevani.	Üks kord ööpäevas vähemalt 5 päeva. Võidakse pikendada kokku kuni 10 päevani.	Üks kord ööpäevas kokku kuni 10 päeva.
Patsiendid, kes ei vaja lisahapnikku ja kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks	Üks kord ööpäevas 3 päeva, algusega 7 päeva jooksul alates sümptomite tekkest.	Üks kord ööpäevas 3 päeva, algusega 7 päeva jooksul alates sümptomite tekkest.	Ei kohaldata.

Veklury infusiooni manustamise üksikasjad leiate jaotisest „*Juhised tervishoiutöötajatele*“.

### Kui teile manustatakse Veklury't rohkem või vähem, kui ette nähtud

Kuna Veklury't annab teile tervishoiutöötaja, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga suur või liiga väike kogus. Kui teile on manustatud lisaannus või annus on vahele jäänud, **siis rääkige sellest kohe oma meditsiiniõdele või arstile.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked või muutuda raskeks:

### Harvad

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 1000-st)

- Allergilised reaktsioonid infusiooni ajal või järel. Haigusnähud võivad olla:
  - vererõhu või pulsisageduse muutused;
  - madal hapnikusisaldus veres;
  - kõrge kehatemperatuur;
  - õhupuudus, vilistav hingamine;
  - näo, huulte, keele või kurgu turse (angioödeem);
  - lööve;
  - halb enesetunne (iiveldus);
  - oksendamine;
  - higistamine;
  - värisemine.

### Teadmata

(esinemissagedust ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik hinnata)

- Anafülaktilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk (äkilised eluohtlikud allergilised reaktsioonid) Sümptomid on samad nagu allergilistel reaktsioonidel, ent reaktsioon on raskem ja nõuab kohest arstiabi.
  - Siinubradükardia (südame löögisagedus tavalisest aeglasem).
- Rääkige oma arstile või meditsiiniõele viivitamatult, kui te märkate mõnd neist toimetest.

### Muud kõrvaltoimed:

#### Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Vereanalüüsid võivad näidata transaminaaside nimeliste maksaensüümide aktiivsuse tõusu.
- Vereanalüüsid võivad näidata, et verel kulub hüübimiseks rohkem aega.

#### Sagedased kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- halb enesetunne (iiveldus);
- lööve.

#### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Veklury't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- **Enne kasutamist** ei vaja see ravimpreparaat säilitamisel eritingimusi.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Veklury kohe lahjendada.
- **Pärast lahjendamist** tuleb Veklury kohe ära kasutada. Vajaduse korral võib lahjendatud lahust säilitada kuni 24 tundi temperatuuril alla 25 °C või kuni 48 tundi külmkapis. Alates lahjendamisest kuni manustamiseni jääv ajaperiood ei tohi olla pikem kui 48 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Veklury sisaldab

- **Toimeaine** on remdesiviir. Üks viaal sisaldab 100 mg.
- **Abiained** on naatriumsulfobutüülbetadeks, soolhape ja naatriumhüdroksiid.

### Kuidas Veklury välja näeb ja pakendi sisu

Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber on valge, valkjas või kollane pulber, mis tuleb enne intravenooset infusiooni manustamiskõlblikuks muuta ja seejärel lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Ravim tarnitakse ühekordseks kasutamiseks mõeldud läbipaistvast klaasist viaalis.

Veklury on saadaval pappkarpides, milles on 1 viaal.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### España

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

#### Polska

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Skaneerige mobiilseadmega alltoodud koodi, et saada seda teavet eri keeltes.

Lisada QR-kood [www.veklury.eu/](http://www.veklury.eu/)

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.  
Lisateavet vt ravimi omaduste kokkuvõttest.

**Juhised tervishoiutöötajatele****Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
remdesiviir**

Üks ühekordselt kasutatav vial sisaldab 100 mg remdesiviiri, mis on manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks ette nähtud valge kuni valkjas või kollane pulber.

## Ravi kokkuvõte

Veklury on ette nähtud COVID-19 raviks:

- täiskasvanutel ja lastel (vanuses vähemalt 4 nädalat ja kehakaaluga vähemalt 3 kg), kellel on kopsupõletik ja kes vajavad lisahapnikku (ravi algul hapnik madala või kõrge pealevooluga või muu mitteinvasiivne ventilatsioon).
- täiskasvanutel ja lastel (kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes ei vaja lisahapnikku ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks.

Veklury't tuleb manustada intravenoosse infusiooni teel, lahjendatud 0,9% naatriumkloriidiga kogumahuni 25 ml, 50 ml, 100 ml või 250 ml 30 kuni 120 minuti vältel.

**Tabel 1. Soovitav annus täiskasvanutele ja lastele**

	Täiskasvanud	Lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)	Vähemalt 4 nädala vanused lapsed (kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg)
1. päev (üks küllastusannus)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. päev ja edaspidi (üks kord ööpäevas)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabel 2. Ravi kestus**

	Täiskasvanud	Lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)	Vähemalt 4 nädala vanused lapsed (kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg)
Patsiendid, kellel on kopsupõletik ja kes vajavad lisahapnikku	Üks kord ööpäevas vähemalt 5 päeva ja mitte kauem kui 10 päeva.	Üks kord ööpäevas vähemalt 5 päeva ja mitte kauem kui 10 päeva.	Üks kord ööpäevas kokku kuni 10 päeva.
Patsiendid, kes ei vaja lisahapnikku ja kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks	Üks kord ööpäevas 3 päeva, algusega niipea kui võimalik pärast COVID-19 diagnoosi saamist ja 7 päeva jooksul alates sümptomite tekkest.	Üks kord ööpäevas 3 päeva, algusega niipea kui võimalik pärast COVID-19 diagnoosi saamist ja 7 päeva jooksul alates sümptomite tekkest.	Ei kohaldata.

Pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks steriilse süsteveega ja lahjendada siis 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega, järgides aseptika nõudeid. Manustage lahjendatud lahus kohe.

Kõigi patsientide maksa- ja neerufunktsiooni ning protrombiiniaega (PT) tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja ravi ajal kliinilise vajaduse korral.

Jälgige patsienti infusiooni ajal ja järel kõrvaltoimete osas. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt allpool.

## Pulbri manustamiskõlblikuks muutmine

Iga ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalis olev pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks ja seejärel lahjendada, järgides aseptika nõudeid.

- Lisage viaali sobivas suuruses süstla ja nõela abil 19 ml steriilset süstevett. Selle tulemusena saate 5 mg/ml remdesiviiri lahuse.
  - Kui vaakum ei ole piisav, et tõmmata steriilset süstevett viaali, hävitage viaal.
- Kasutage remdesiviiri pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks üksnes steriilset süstevett.
- Seejärel raputage viaali kohe 30 sekundit.
- Laske viaali sisul 2 kuni 3 minutit seista. Tulemuseks peab olema läbipaistev lahus.

- Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, raputage viaali uuesti 30 sekundit ja laske viaali sisul 2 kuni 3 minutit seista. Korrake seda protseduuri seni, kuni pulber on täielikult lahustunud.
- Kontrollige viaali, et konteiner ja sulgur oleksid defektideta ning lahuses ei oleks nähtavaid osakesi.
- Kasutada tohib ainult selgeid ja nähtavate osakesteta lahuseid.
- Lahjendage kohe pärast lahustamist.

### **Lahjendage kontsentrati naatriumkloriidi lahusega**

Manustamiskõlblikuks muudetud Veklury't tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, järgides aseptika nõudeid.

### **Lahjendamisjuhised täiskasvanud patsientidele ja lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg**

Määrake tabeli 3 alusel, kui palju 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust tuleb infusioonikotist välja võtta.

**Tabel 3. Lahjendamisjuhised**

<b>Annus</b>	<b>Millise suurusega infusioonikotti kasutada</b>	<b>Kui palju naatriumkloriidi lahust tuleb infusioonikotist välja võtta ja ära visata</b>	<b>Manustamiskõlblikuks muudetud Veklury kogus</b>
200 mg (2 viaali)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
	100 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 viaal)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml
	100 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

Märkus. Raske vedelikupiiranguga patsientidele tohib manustada ainult 100 ml infusiooni.

- Võtke infusioonikotist sobivas suuruses süstla ja nõela abil välja ja visake ära nõutav kogus füsioloogilist lahust. Vaadake tabelit 3.
- Võtke sobivas suuruses süstla abil nõutav kogus manustamiskõlblikuks muudetud Veklury't viaalist välja. Vt tabelit 3.
- Viige manustamiskõlblikuks muudetud Veklury lahus infusioonikotti.
- Keerake kotti õrnalt 20 korda tagurpidi, et kotis sisalduvat lahust segada. Ärge raputage.
- Manustage saadud lahus kohe või nii kiiresti kui võimalik pärast valmistamist. Lahjendatud lahus on stabiilne kuni 24 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) või 48 tundi külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

### **Lahjendamisjuhised lastele vanuses vähemalt 4 nädalat ja kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg**

- Lahjendage 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesiviiri kontsentrati veelgi, et saada fikseeritud kontsentratsioon 1,25 mg/ml, kasutades 0,9% naatriumkloriidi.
- 1,25 mg/ml remdesiviiri infusioonilahuse vajalik kogu infusioonimaht arvutatakse lapse kehakaalu põhise annustamis skeemi järgi, milles küllastusannus on 5 mg/kg ja iga säilitusannus 2,5 mg/kg.
- Laste annustamisel tuleb kasutada väikeseid 0,9% naatriumkloriidi infusioonikotte (nt 25, 50 või 100 ml) või sobiva suurusega süstlaid. Soovitav annus manustatakse intravenoosse infusiooni teel annusest sõltuvas mahus, et saada remdesiviiri sihtkontsentratsioon 1,25 mg/ml.
- < 50 ml mahtude manustamiseks võib kasutada süstalt.

### **Infusiooni manustamine**

- Kasutada tingimustes, kus on võimalik tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia ravi.
- Manustage lahjendatud lahus 30 kuni 120 minuti jooksul tabelis 4 või tabelis 5 näidatud kiirusel.
- Pärast infusiooni loputage infusioonisüsteemi vähemalt 30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

- Lahjendatud lahust ei tohi manustada koos teiste ravimitega samas intravenoosse infusioonitee kaudu. Veklury sobivus teiste i.v. lahuste ja ravimitega peale naatriumkloriidi lahuse ei ole teada.

**Tabel 4. Infusiooni kiirus täiskasvanud patsientidele ja lastele kehakaaluga 40 kg või rohkem**

Infusioonikoti maht	Infusiooni kestus	Infusiooni kiirus
250 ml	30 minutit	8,33 ml/min
	60 minutit	4,17 ml/min
	120 minutit	2,08 ml/min
100 ml	30 minutit	3,33 ml/min
	60 minutit	1,67 ml/min
	120 minutit	0,83 ml/min

**Tabel 5. Infusiooni kiirus lastel vanuses vähemalt 4 nädalat ja kehakaaluga vähemalt 3 kg, aga alla 40 kg**

Infusioonikoti maht	Infusiooni kestus	Infusiooni kiirus <sup>a</sup>
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. Infusiooni kiirust võib reguleerida vastavalt infundeeritava kogumahule.

### **Jälgige võimalike kõrvaltoimete teket ja teatage neist**

- Jälgige patsiendil infusiooni ajal ja järel võimalike kõrvaltoimete teket vastavalt kohalikule meditsiinipraktikale.
- Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### **Veklury turvaline säilitamine**

- **Enne kasutamist** ei vaja see ravimpreparaat säilitamisel eritingimusi. Mitte kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalidel/karpidel pärast tähist „EXP“.
- Veklury pulber on valge kuni valkjas või kollane. Värvus ei mõjuta toote stabiilsust.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Veklury kohe lahjendada.
- **Pärast lahjendamist** tuleb Veklury kohe ära kasutada. Vajaduse korral võib lahjendatud lahust hoida kuni 24 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) või kuni 48 tundi külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Alates lahjendamisest kuni manustamiseni jääv ajaperiood ei tohi olla pikem kui 48 tundi.

Ärge kasutage uuesti ega jätke seisma kasutamata jäänud Veklury pulbrit, manustamiskõlblikuks muudetud lahust või lahjendatud lahust.

### **Teave teistes keeltes**

- Skaneerige mobiilseadmega alltoodud koodi, et saada seda teavet eri keeltes.

Lisada QR-kood [www.veklury.eu/](http://www.veklury.eu/)

Infoleht on viimati uuendatud