

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Veklury 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg remdesiviro. Po paruošimo kiekviename flakone yra 5 mg/ml remdesiviro tirpalo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 3 g betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti, balkšvi arba geltoni milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Veklury skirtas 2019 m. koronavirusinės ligos (COVID-19 ligos) gydymui:

- suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (ne jaunesniems kaip 4 savaitių ir sveriantiems ne mažiau kaip 3 kg), kuriems dėl pneumonijos būtina deguonies terapija (mažo arba didelio srauto deguonis arba kitokia neinvazinė plaučių ventiliacija gydymo pradžioje);
- suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg), kuriems nebūtina deguonies terapija ir yra padidėjusi rizika, kad liga progresuos iki sunkios COVID-19 ligos formos

(žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vartojant remdesivirą, pacientus reikia stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Remdesivirą ambulatoriškai vartojančius pacientus reikia stebėti laikantis vietinės medicinos praktikos. Jį reikia vartoti tokiomis sąlygomis, kuriomis įmanoma gydyti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją.

Dozavimas

1 lentelė. Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams

	Skiriama intraveninės infuzijos būdu		
	Suaugusieji	Vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)	Ne jaunesni kaip 4 savaičių vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 3 kg, bet mažiau kaip 40 kg)
1-oji para (vienkartinė isotinamoji dozė)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2-oji para ir vėliau (vieną kartą per parą)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

2 lentelė. Gydomo trukmė

	Suaugusieji	Vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)	Ne jaunesni kaip 4 savaičių vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 3 kg, bet mažiau kaip 40 kg)
Pacientai, sergantys pneumonija, kai būtina deguonies terapija	Kasdien mažiausiai 5 paras ir ne daugiau kaip 10 parų.	Kasdien mažiausiai 5 paras ir ne daugiau kaip 10 parų.	Kasdien ne ilgiau kaip iš viso 10 parų.
Pacientai, kuriems nebūtina deguonies terapija ir yra padidėjusi rizika, kad liga progresuos iki sunkios COVID-19 ligos formos	Kasdien 3 paras , gydymą pradėjus kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 7 paras nuo simptomų pradžios.	Kasdien 3 paras , gydymą pradėjus kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 7 paras nuo simptomų pradžios.	Netaikoma.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų pacientams remdesiviro dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remdesiviro farmakokinetika nevertinta pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pacientai, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis $aGFG \geq 30$ ml/min., vartojo remdesivirą COVID-19 gydymui, nekoreguojant dozės. Remdesiviro negalima skirti pacientams, kurių $aGFG < 30$ ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remdesiviro farmakokinetika nevertinta pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Nežinoma, ar dozės keitimas yra tinkamas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Remdesiviro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 savaičių ir sveriantiems mažiau kaip 3 kg vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Pacientų, kurių imunitetas sutrikęs, populiacija

Pacientams, kurių imunitetas sutrikęs, remdesiviro saugumas ir veiksmingumas dar neištirti. Esamų duomenų nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Remdesiviras skirtas vartoti intraveninės infuzijos būdu paruošus ir papildomai atskiedus.

Jo negalima leisti į raumenis.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

3 lentelė. Rekomenduojamas paruošto ir praskiesto koncentrato iš remdesiviro miltelių infuzinio tirpalo koncentratui infuzijos greitis suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg

Infuzijos maišelio tūris	Infuzijos trukmė	Infuzijos greitis
250 ml	30 min.	8,33 ml/min.
	60 min.	4,17 ml/min.
	120 min.	2,08 ml/min.
100 ml	30 min.	3,33 ml/min.
	60 min.	1,67 ml/min.
	120 min.	0,83 ml/min.

4 lentelė. Rekomenduojamas paruošto ir praskiesto koncentrato iš remdesiviro miltelių infuzinio tirpalo koncentratui infuzijos greitis ne jaunesniems kaip 4 savaičių ir ne mažiau kaip 3 kg, bet ne daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikų populiacijos pacientams

Infuzijos maišelio tūris	Infuzijos trukmė	Infuzijos greitis ^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 Infuzijos greitį galima pritaikyti, atsižvelgiant į bendrąjį tūrį, kurį reikia skirti infuzijos būdu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant su infuzija susijusias ir anafilaksines reakcijas

Remdesiviro infuzijos metu ir po infuzijos nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant su infuzija susijusias ir anafilaksines reakcijas. Požymiai ir simptomai gali būti hipotenzija, hipertenzija, tachikardija, bradikardija, hipoksija, karščiavimas, dusulys, švokštimas, angioneurozinė edema, išbėrimas, pykinimas, vėmimas, padidėjęs prakaitavimas ir drebulys. Siekiant išvengti šių požymių ir simptomų, galima apsvarstyti galimybę sulėtinti infuzijos greitį – maksimali infuzijos trukmė gali siekti 120 minučių. Jei reikalinga klinikiniu požiūriu, remdesiviro infuzijos metu ir po infuzijos reikia stebėti pacientus, ar jiems nepasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijų. Remdesivirą ambulatoriškai vartojančius pacientus, suleidus šio vaistinio preparato, reikia stebėti laikantis vietinės medicinos praktikos. Jei pasireiškia kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos požymiai ir simptomai, tuojau pat nutraukite remdesiviro infuziją ir pradėkite tinkamą gydymą.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Atliekant remdesiviro klinikinius tyrimus, stebėti padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejai tiriamųjų, įskaitant sveikus savanorius ir COVID-19 sergančius pacientus, kraujyje. Prieš skiriant remdesivirą reikia visiems pacientams ištirti kepenų funkciją ir toliau stebėti ją skyrimo metu, atsižvelgiant į klinikinį poreikį. Klinikinių remdesiviro tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remdesiviras pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, turi būti skiriamas tik tada, kai galima nauda yra didesnė už galimą riziką.

- Remdesiviro negalima pradėti skirti pacientams, kuriems gydymo pradžioje alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas ≥ 5 kartus viršija viršutinę normos ribą.
- Remdesiviro vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems:
 - Gydymo remdesiviru metu ALT aktyvumas ≥ 5 kartus viršija viršutinę normos ribą. Jį galima pradėti skirti iš naujo, kai ALT aktyvumas viršutinę normos ribą viršija < 5 kartus. ARBA
 - Padidėjus ALT aktyvumui atsiranda ir kepenų uždegimo požymių ar simptomų arba didėja konjuguoto bilirubino kiekis, šarminės fosfatazės aktyvumas arba tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimų su gyvūnais (žiurkėmis ir beždžionėmis) metu nustatytas sunkus toksinis poveikis inkstams (žr. 5.3 skyrių). Šio toksinio poveikio inkstams mechanizmas nėra visiškai aiškus. Reikšmės žmonėms negalima atmesti.

Prieš pradėdant gydymą remdesiviru ir per visą remdesiviro vartojimo laiką visiems pacientams reikia vertinti aGFG, atsižvelgiant į klinikinį poreikį. Remdesiviro negalima skirti pacientams, kurių aGFG < 30 ml/min.

Antivirusinio aktyvumo sumažėjimo rizika, vartojant kartu su chlorokvinu arba hidroksichlorokvinu

Nerekomenduojama vartoti remdesiviro kartu su chlorokvino fosfatu arba hidroksichlorokvino sulfatu, nes *in vitro* duomenys rodo, kad chlorokvinas daro antagonistinį poveikį remdesiviro viduląstelinei metabolinei aktyvacijai ir antivirusiniam aktyvumui (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Pacientai, kurių imunitetas sutrikęs

Nežinoma, ar pacientams, kurių imunitetas sutrikęs ir kurie ilgiau platina virusą, pakanka 3 paras truncančio gydymo, kad šis virusas būtų pašalintas. Galima rizika, kad išsivystys atsparumas. Esamų duomenų nepakanka.

Pagalbinės medžiagos

Veklury sudėtyje yra betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos, kuri šalinama per inkstus ir kaupiasi pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, organizme, o tai gali neigiamai paveikti inkstų funkciją. Todėl Veklury negalima skirti pacientams, kurių aGFG < 30 ml/min. (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Dėl *in vitro* nustatyto antagonizmo, nerekomenduojama vartoti remdesiviro kartu su chlorokvino fosfatu arba hidroksichlorokvino sulfatu.

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis remdesivirui

In vitro remdesiviras yra plazmoje ir audiniuose esančių esterazių, vaistus metabolizuojančio fermento CYP3A4 substratas ir organinių anijonų pernašos polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir P glikoproteino

(P-gp) nešiklių substratas. GS-704277 (remdesiviro metabolitas) yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

Buvo atliktas remdesiviro sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimas. 5 lentelėje pateikiama tirtų vaistinių preparatų poveikio remdesiviro ir metabolitų GS-704277 bei GS-441524 farmakokinetikai santrauka.

5 lentelė. Kitų vaistinių preparatų poveikis remdesivirui ir metabolitams GS-704277 bei GS-441524

Kartu vartojamas vaistinis preparatas Dozė (mg)	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
Ciklosporinas 400 mg vienkartinė dozė	remdesiviras: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ Remdesivirą vartojant kartu su OATP1B1/1B3 ir (arba) P-gp inhibitoriais, sąveikos nesitikima.	Vartojant kartu su OATP1B1 ir OATP1B3 inhibitoriais, remdesiviro dozės keisti nereikia.
Karbamazepinas 300 mg du kartus per parą	remdesiviras: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17 % Remdesivirą vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais arba stipriais CYP3A4 inhibitoriais, sąveikos nesitikima.	Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 ir (arba) P-gp induktoriais, remdesiviro dozės keisti nereikia.

PASTABA: sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.

Remdesiviro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro remdesiviras yra CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 ir OATP1B3 inhibitorius. Kol bus gauta atitinkamų klinikinių duomenų, reikia būti atsargiems apsvaustant jautrių šių fermentų ir (arba) nešiklių substratų vartojimą kartu. Remdesiviras *in vitro* veikia kaip CYP1A2 induktorius ir galbūt kaip CYP3A induktorius. Jei remdesiviras vartojamas kartu su CYP1A2 arba CYP3A4 substratais, pasižyminčiais siauru terapiniu indeksu, šie gali prarasti veiksmingumą.

Deksametazonas yra CYP3A4 substratas ir, nors remdesiviras slopina CYP3A4, dėl greito remdesiviro klirenso po intraveninės infuzijos mažai tikėtina, kad remdesiviras galėtų turėti reikšmingos įtakos deksametazono ekspozicijai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie remdesiviro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, kai svarbaus remdesiviro metabolito ekspozicija buvo maždaug lygi terapinei ekspozicijai žmogui (žr. 5.3 skyrių). Remdesiviro nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar remdesiviras išsiskiria į motinos pieną arba daro poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, nukleozidų analogo metabolito GS-441524 rasta remdesiviro gavusių žiurkių žindomų žiurkiukų kraujyje. Todėl galima daryti prielaidą, kad remdesiviras ir (arba) metabolitai išsiskiria į žindančių gyvūnų pieną.

Dėl galimo viruso perdavimo SARS-CoV-2 neigiamiems kūdikiams ir nepageidaujamų šio vaistinio preparato reakcijų žindomiems kūdikiams reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo remdesiviru atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Duomenų apie remdesiviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remdesiviro skyrimas neturėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi ir vaisingumui. Tačiau buvo pastebėta, kad sumažėjo žiurkių patelių vaisingumas (žr. 5.3 skyrių). Reikšmė žmonėms nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Manoma, kad remdesiviras šių gebėjimų neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje yra dažniausia nepageidaujama reakcija sveikiems savanoriams (14 %). Dažniausia nepageidaujama reakcija COVID-19 sergantiems pacientams yra pykinimas (4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 6 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

6 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Retas	padidėjęs jautrumo reakcijos
Dažnis nežinomas	anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	galvos skausmas
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažnis nežinomas	sinusinė bradikardija*
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas	pykinimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai dažnas	padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	išbėrimas
<i>Tyrimai</i>	
Labai dažnas	pailgėjęs protrombino laikas
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	
Retas	su infuzija susijusi reakcija

*Pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, paprastai normalizuojasi per 4 dienas po paskutinio remdesiviro pavartojimo be papildomos intervencijos

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Remdesivirą vartojusių sveikų savanorių tyrimuose ALT, aspartataminotransferazės (AST) arba abiejų aktyvumo padidėjimas kraujyje buvo 1 laipsnio (10 %) arba 2 laipsnio (4 %). Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo su COVID-19 sergančiais pacientais (NIAID ACTT-1) metu bet kokio laipsnio ($\geq 1,25 \times$ viršutinė normos riba (VNR)) laboratorinių rodiklių pokyčiai, kai nustatomas padidėjęs AST ir padidėjęs ALT aktyvumas, pasireiškė atitinkamai 33 % ir 32 % remdesivirą vartojusių pacientų, palyginti su 44 % ir 43 % placebo vartojusių pacientų. ≥ 3 laipsnio ($\geq 5,0 \times$ VNR) laboratorinių rodiklių pokyčiai, kai nustatomas padidėjęs AST ir padidėjęs ALT aktyvumas, pasireiškė atitinkamai 6 % ir 3 % remdesivirą vartojusių pacientų, palyginti su 8 % ir 6 % placebo vartojusių pacientų. Atliekant atsitiktinių imčių, atvirą daugiacentrį klinikinį tyrimą (tyrimą GS-US-540-5773) su sunkia COVID-19 forma sergančiais hospitalizuotais pacientais, kuriems buvo skiriamas remdesiviras 5 (n = 200) arba 10 dienų (n = 197), bet kokio laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai – padidėjęs AST aktyvumas ir padidėjęs ALT aktyvumas kraujyje – buvo nustatyti atitinkamai 40 % ir 42 % pacientų, kurie vartojo remdesivirą. ≥ 3 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai – padidėjęs AST aktyvumas ir padidėjęs ALT aktyvumas kraujyje – buvo nustatyti 7 % remdesivirą vartojusių pacientų. Atliekant atsitiktinių imčių, atvirą daugiacentrį klinikinį tyrimą (tyrimą GS-US-540-5774) su vidutinio sunkumo COVID-19 forma sergančiais hospitalizuotais pacientais, kuriems buvo skiriamas remdesiviras 5 (n = 191) arba 10 dienų (n = 193), lyginant su standartiniu gydymu (n = 200), bet kokio laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai – padidėjęs AST aktyvumas ir padidėjęs ALT aktyvumas kraujyje – buvo nustatyti atitinkamai 32 % ir 33 % pacientų, kurie vartojo remdesivirą, palyginti su atitinkamai 33 % ir 39 % standartinį gydymą gavusių pacientų. ≥ 3 laipsnio laboratorinių tyrimų pokyčiai – padidėjęs AST aktyvumas ir padidėjęs ALT aktyvumas kraujyje – buvo nustatyti atitinkamai 2 % ir 3 % remdesivirą vartojusių pacientų, palyginti su atitinkamai 6 % ir 8 % standartinį gydymą gavusių pacientų.

Pailgėjęs protrombino laikas

Atliekant COVID-19 sergančių pacientų tyrimą (NIAID ACTT-1), pailgėjęs protrombino laikas arba padidėjęs TNS (daugiausia 1–2 laipsnio) remdesivirą vartojusiems tiriamiesiems buvo nustatyti dažniau negu vartojusiems placebo, o kraujavimo reiškinių dažnio skirtumų šiose dviejose grupėse nenustatyta. Jei reikalinga klinikinio požiūriu, remdesivirą vartojantiems pacientams reikia dažnai tirti protrombino laiką. Tyrimo GS-US-540-9012 metu pailgėjusio protrombino laiko arba padidėjusio TNS atvejų dažnis remdesiviru gydytiems pacientams buvo panašus kaip ir vartojusiems placebo.

Vaikų populiacija

Remdesiviro saugumo vertinimas 4 savaičių ir vyresniems ne mažiau kaip 3 kg sveriantiems vaikams, sergantiems COVID-19, pagrįstas duomenimis, gautais atliekant 2/3 fazių, atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-540-5823 tyrimą), kuriame dalyvavo 53 remdesiviru gydyti pacientai (žr. 5.1 skyrių). Stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko nustatytąsias remdesiviro klinikiniais tyrimais su suaugusiais.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Remdesiviro perdozavimo gydymą turi sudaryti bendrosios palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių funkcijų rodiklių ir paciento klinikinės būklės stebėseną. Specifinio priešnuodžio perdozavus remdesiviro nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusiniai vaistiniai preparatai sisteminiam vartojimui, tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas – J05AB16.

Veikimo mechanizmas

Remdesiviras yra adenzino nukleotido provaistas, metabolizuojamas šeimininko ląstelėse, susidarant farmakologiškai aktyviam nukleozido trifosfato metabolitui. Remdesiviro trifosfatas veikia kaip adenzino trifosfato (ATP) analogas ir konkuruoja su natūraliu ATP substratu dėl SARS-CoV-2 nuo RNR priklausomos RNR polimerazės įtraukimo į besiformuojančias RNR grandines, todėl viruso RNR replikacijos metu įvyksta uždelsta grandinės terminacija. Papildomą mechanizmą sudaro tai, kad remdesiviro trifosfatas, prisijungęs prie viruso informacinės RNR, irgi gali slopinti viruso RNR sintezę, nes nuskaitymas, dalyvaujant viruso polimerazei, gali vykti, kai yra didesnė nukleotidų koncentracija. Kai remdesiviro nukleotidas prisijungia prie viruso informacinės RNR, sumažėja atitinkamų natūralių nukleotidų prisijungimo efektyvumas, taigi slopinama RNR sintezė.

Antivirusinis aktyvumas

Remdesiviras pademonstravo *in vitro* aktyvumą prieš klinikinę SARS-CoV-2 atrinktą padermę, tiriant pirminėse žmogaus kvėpavimo takų epitelio ląstelėse: po 48 valandų gydymo 50 % veiksminga koncentracija (EC₅₀) buvo 9,9 nM. Remdesiviras slopino SARS-CoV-2 replikaciją vientisose žmogaus plaučių epitelio ląstelių linijose Calu-3 ir A549-hACE2; atitinkamai EC₅₀ vertė buvo 280 nM po 72 gydymo valandų ir 115 nM po 48 gydymo valandų. Remdesiviro EC₅₀ prieš SARS-CoV-2 vertės Vero ląstelėse po gydymo praėjus 24 valandoms buvo 137 nM, o praėjus 48 valandoms – 750 nM.

Remdesiviro antivirusinį aktyvumą nuo dozės priklausančiu dėsningumu mažino chlorokvino fosfatas, kai šie abu vaistai, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, buvo kartu inkubuojami HEP-2 ląstelėse, apkrėstose respiraciniu sincitiniu virusu (RSV). Chlorokvino fosfato koncentracijai didėjant, buvo stebimos didesnės remdesiviro EC₅₀ vertės. Didėjant chlorokvino fosfato koncentracijai mažėjo remdesiviro trifosfato susidarymas A549-hACE2, HEP-2 ir normaliose žmogaus bronchų epitelio ląstelėse.

Remiantis tyrimais *in vitro*, remdesiviro antivirusinis aktyvumas prieš atrinktas kliniškes SARS-CoV-2 padermes, viruso polimerazėje turinčias P323L pakaitą, įskaitant alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), epsilon (B.1.429), kapa (B.1.617.1), lambda (C.37), jota (B.1.526) ir zeta (P.2) padermes, išliko panašus (pakito < 2,5 karto), palyginti su ankstesnėmis SARS-CoV-2 atmainos (A atmaina) padermėmis. Remdesiviras taip pat išlaikė antivirusinį aktyvumą (pakito < 0,7 karto) prieš delta (B.1.617.2) ir omikron (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 ir BA.5) padermių kliniškes padermes, palyginti su A atmainos SARS-CoV-2 padermėmis. Remdesiviro antivirusinis aktyvumas prieš SARS-CoV-2 padermes pateiktas 7 lentelėje.

7 lentelė. Remdesiviro antivirusinis aktyvumas prieš atrinktas kliniškes SARS-CoV-2 padermes

SARS-CoV-2 atmaina	Šalis, kurioje ji pirmą kartą nustatyta	PSO terminas	Svarbiausios pakaitos	Remdesiviro EC ₅₀ (nM)	Jautrumo pokytis kartais	Jautrumo pokytis
A	JAV	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	JK	Alfa	P323L	192	1,58	Nepakito ^a
B.1.351	Pietų Afrika	Beta	P323L	141	1,19	Nepakito ^a
P.1	Brazilija	Gama	P323L	97	0,82	Nepakito ^a

SARS-CoV-2 atmaina	Šalis, kurioje ji pirmą kartą nustatyta	PSO terminas	Svarbiausios pakaitos	Remdesiviro EC ₅₀ (nM)	Jautrumo pokytis kartais	Jautrumo pokytis
B.1.617.2	Indija	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Nepakito ^a
B.1.429	JAV	Epsilon	P323L	210	1,94	Nepakito ^a
P.2	Brazilija	Zeta	P323L	151	1,17	Nepakito ^a
B.1.526	JAV	Jota	P323L	258	2,33	Nepakito ^a
B.1.617.1	Indija	Kapa	P323L	77	0,63	Nepakito ^a
C.37	Peru	Lambda	P323L	175	1,37	Nepakito ^a
B.1.1.529	Pietų Afrika	Omikron	P323L	44	0,45	Nepakito ^a
BA.1			P323L	25	0,23	Nepakito ^a
BA.2			P323L	33	0,20	Nepakito ^a
BA.2.12.1			P323L	25	0,15	Nepakito ^a
BA.4			P323L	106	0,66	Nepakito ^a
BA.5			P323L			Nepakito ^a

a Pokytis kartais: < 2,5 laikomas nereikšmingu. Ištyrus visas atmainas, jautrumo sumažėjimo nenustatyta.

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Ląstelių kultūroje buvo atrinktos SARS-CoV-2 padermės, kurioms būdingas sumažėjęs jautrumas remdesivirui. Atrinkus vieną padermę, turinčią pirminį remdesiviro nukleozidą GS-441524, atsirado virusų telkiniai, kuriems nuo RNR priklausomoje RNR polimerazėje nustatyti aminorūgščių pakaitų deriniai ties V166A, N198S, S759A, V792I, C799F ir C799R, ir dėl to EC₅₀ pasikeitė nuo 2,7 iki 10,4 karto. Atskirai įvedus pakaitas į nemutavusio („laukinio“) tipo rekombinantinį virusą vietos mutagenezės metodu, buvo pastebėtas 1,7–3,5 karto sumažėjęs jautrumas remdesivirui. Antroje atrankoje, atliktoje su remdesiviru, naudojant atrinktą SARS-CoV-2 padermę, turinčią P323L pakaitą viruso polimerazėje, ties V166L atsirado viena amino rūgšties pakaita. Rekombinantiniams virusams, turintiems pakaitas tik ties P323L arba kartu ties P323L+V166L, buvo nustatytas atitinkamai 1,3 ir 1,5 karto pakitęs jautrumas remdesivirui.

Atsparumo remdesivirui ląstelių kultūroje profilio analizės metu, naudojant graužikų CoV pelių hepatito virusą, viruso nuo RNR priklausomoje RNR polimerazėje (konservatyviose CoV liekanose) nustatytos dvi pakaitos (F476L ir V553L), kurios lėmė 5,6 karto mažesnę jautrumą remdesivirui. Atitinkamas pakaitas (F480L ir V557L) įvedus į SARS-CoV, jautrumas remdesivirui ląstelių kultūroje sumažėjo 6 kartus, o SARS-CoV patogenezė pelių modelyje susilpnėjo. Atskirai įvedus pakaitas į SARS-CoV-2 rekombinantinį virusą, kiekviena iš atitinkamų pakaitų ties F480L ir V557L 2 kartus sumažino jautrumą remdesivirui.

Klinikiniuose tyrimuose

Atliekant NIAID ACTT-1 tyrimą (CO-US-540-5776), tarp 61 paciento, kurių pradiniai ir vėlesni po pradinių sekoskaitos duomenys turimi, nuo virusinės RNR priklausomoje RNR polimerazėje atsiradusių pakaitų dažnis Veklury gydytiems pacientams buvo panašus, palyginti su placebo. 2 pacientams, gydytiems Veklury, buvo nustatytos pakaitos nuo virusinės RNR priklausomoje RNR polimerazėje, anksčiau nustatytos atsparumo atrankos eksperimentais (V792I arba C799F) ir susijusios su mažu remdesiviro jautrumo pokyčiu ($\leq 3,4$ karto). Kitų nuo RNR priklausomų RNR polimerazės pakaitų, kurios būtų susijusios su atsparumu remdesivirui, Veklury gydytiems pacientams nustatyta nebuvo.

Atliekant GS-US-540-9012 tyrimą, tarp 244 pacientų, kurių pradiniai ir vėlesni po pradinių sekoskaitos duomenys turimi, nuo virusinės RNR priklausomoje RNR polimerazėje atsiradusių pakaitų dažnis Veklury gydytiems pacientams buvo panašus, palyginti su placebo. Vienam pacientui, gydytam Veklury, buvo nustatyta viena pakaita nuo virusinės RNR priklausomoje RNR polimerazėje (A376V), ir ji buvo susijusi su jautrumo remdesivirui sumažėjimu *in vitro* (12,6 karto). Kitų nuo RNR priklausomų RNR polimerazės arba kitų replikacijos-transkripcijos komplekso baltymų pakaitų, kurios būtų susijusios su atsparumu remdesivirui, Veklury gydytiems pacientams nustatyta nebuvo.

Atliekant GS-US-540-5823 tyrimą, tarp 23 remdesiviru gydytų pacientų, kurių pradiniai ir vėlesni po pradinių sekoskaitos duomenys turimi, nuo virusinės RNR priklausomoje RNR polimerazėje (A656P ir G670V) atsiradusių pakaitų nustatyta vienam pacientui. Nustatytos pakaitos nebuvo susijusios su atsparumu remdesivirui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

COVID-19 sergančių pacientų klinikiniai tyrimai

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

Atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, vertintas remdesiviro skyrimo hospitalizuotiems suaugusiems pacientams, sergantiems COVID-19, ligai apėmus apatinius kvėpavimo takus, režimas, kai 1 dieną jiems buvo skirta 200 mg remdesiviro kartą per parą, o po to – iki 9 dienų po 100 mg remdesiviro kartą per parą (iš viso iki 10 dienų leidžiant į veną). Į tyrimą įtraukti 1 062 hospitalizuoti pacientai: 159 (15 %) pacientai, sergantys lengva ar vidutinio sunkumo liga (15 % abiejose gydymo grupėse) ir 903 (85 %) pacientai, sergantys sunkia liga (85 % abiejose gydymo grupėse). Lengva arba vidutinio sunkumo liga buvo apibrėžiama kaip $SpO_2 > 94 \%$ ir kvėpavimo dažnis < 24 įkvėpimai per minutę be deguonies terapijos; sunki liga buvo apibrėžiama kaip $SpO_2 \leq 94 \%$ patalpos ore, kvėpavimo dažnis ≥ 24 įkvėpimai per minutę ir reikalingas deguonis arba dirbtinė plaučių ventiliacija. Dirbtinė plaučių ventiliacija ir (arba) ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (EKMO) buvo taikyta iš viso 285 pacientams (26,8 %) ($n = 131$ vartojo remdesivirą). Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 suskirstyti vartoti remdesivirą ($n = 541$) arba placebo ($n = 521$) su pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką teikiamu gydymu, stratifikuojant pagal ligos sunkumą įtraukimo metu.

Tyrimo pradžioje vidutinis amžius buvo 59 metai, 36 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni. Šešiasdešimt keturi procentai buvo vyrai, 53 % buvo baltaodžiai, 21 % buvo juodaodžiai, 13 % – azijiečiai. Dažniausios gretutinės ligos buvo hipertenzija (51 %), nutukimas (45 %) ir 2 tipo cukrinis diabetas (31 %); gretutinių ligų pasiskirstymas abiejose gydymo grupėse buvo panašus.

Maždaug 38,4 % (208/541) pacientų gavo 10 dienų gydymo remdesiviru kursą.

Pirminė klinikinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pasveikimo per 29 dienas po randomizavimo, apibrėžtas arba kaip išrašymas iš ligoninės (su veiklos apribojimais arba be apribojimų ir su poreikiu namie gauti deguonį arba be tokio poreikio), arba kaip buvimas ligoninėje, tačiau jau apsieinant be deguonies terapijos ir be nuolatinės sveikatos priežiūros. Remdesiviro grupėje laiko iki pasveikimo mediana bendroje populiacijoje buvo 10 dienų, palyginti su 15 dienų placebo grupėje (pasveikimo greičio santykis buvo 1,29; [95 % PI 1,12–1,49], $p < 0,001$).

Stratifikuotiems pacientams, kuriems įtraukimo į tyrimą metu diagnozuota lengva arba vidutinio sunkumo liga ($n = 159$), skirtumų tarp laiko iki pasveikimo nenustatyta. Remdesiviro grupėje laiko iki pasveikimo mediana buvo 5 dienos, o placebo grupėje – 7 dienos (pasveikimo dažnių santykis 1,10; [95 % PI 0,8–1,53]); 15 dieną pagerėjimo šansai pagal rangų skalę remdesiviro grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo tokie: šansų santykis 1,2 [95 % PI 0,7–2,2, $p = 0,562$].

Pacientų, kurie įtraukimo į tyrimą metu sirgo sunkia liga ($n = 903$), laiko iki pasveikimo mediana remdesiviro grupėje buvo 12 dienų, palyginti su 19 dienų placebo grupėje (pasveikimo dažnių santykis 1,34 [95 % PI 1,14–1,58]; $p < 0,001$); 15 dieną pagerėjimo šansai pagal rangų skalę remdesiviro grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo tokie: šansų santykis 1,6 [95 % PI 1,3–2,0].

Apskritai 15 dieną pagerėjimo šansai pagal rangų skalę remdesiviro grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo didesni (šansų santykis 1,6; [95 % PI 1,3–1,9], $p < 0,001$).

Bendrojoje populiacijoje remdesiviro grupėje mirštamumas iki 29 dienos buvo 11,6 %, palyginti su 15,4 % placebo grupėje (rizikos santykis 0,73; [95 % PI 0,52–1,03]; $p = 0,07$). Mirštamumo iki 29 dienos *post-hoc* analizė pagal rangų skalę pateikta 8 lentelėje.

8 lentelė. Mirštamumas iki 29 dienos pagal rangų skalę^a atliekant pradinį vertinimą – tyrimas NIAID ACTT-1

	Rangų skalė atliekant pradinį vertinimą			
	5		6	
	Reikalinga mažo srauto deguonies terapija		Reikalinga didelio srauto deguonies terapija arba neinvazinė dirbtinė plaučių ventiliacija	
	Remdesiviras (N=232)	Placebas (N=203)	Remdesiviras (N=95)	Placebas (N=98)
Mirštamumas iki 29 dienos	4,1	12,8	21,8	20,6
Rizikos santykis^b (95 % PI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Iš anksto nenumatyta analizė.

b Pagal rangų skalę atliekant pradinį vertinimą įvardytų pogrupių rizikos santykis yra apskaičiuotas pagal nestratifikuotos Cox proporcinės rizikos modelius.

Tyrimas GS-US-540-5773, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys sunkia COVID-19

Atliekant atsitiktinių imčių, atvirą, daugiacentrį klinikinį tyrimą (tyrimą 5773) su 12 metų ir vyresniais pacientais, sirgusiais patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija, kuriems buvo nustatytas ≤ 94 % prisotinimas deguonimi, kvėpuojant patalpos orą, ir rentgeno tyrimu patvirtinta pneumonija, buvo lyginama 200 pacientų, kurie 5 dienas vartojo remdesivirą, su 197 pacientais, kurie 10 dienų vartojo remdesivirą. Visiems pacientams 1 dieną buvo suleidžiama po 200 mg, o kitas dienas – po 100 mg remdesiviro kartą per parą, kartu taikant standartinę sveikatos priežiūrą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė būklė 14 dieną pagal 7 balų rangų skalę, kurioje atsižvelgta į įvairius kriterijus nuo išrašymo iš ligoninės iki padidėjusio prisotrinimo deguonimi ir nuo plaučių ventiliacijos iki mirties.

Pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 10 dienų gydymo remdesiviru kursui, palyginti su atrinktais 5 dienų gydymo kursui, būklės pagerėjimo iki 14 dienos šansai buvo 0,67 (šansų santykis); [95 % PI 0,46–0,98]. Šiame tyrime buvo pastebėtas statistškai reikšmingas tyrimo pradžioje įvertintos klinikinės būklės proporcijų neatitikimas. Tyrimo pradžioje koregavus skirtumus tarp dviejų grupių, pagerėjimo šansai iki 14 dienos buvo 0,75 (šansų santykis); [95 % PI 0,51–1,12]). Be to, tyrimo pradžioje koregavus skirtumus tarp grupių, statistškai reikšmingų pasveikimo dažnių ar mirštamumo dažnių skirtumų tarp 5 dienų gydymo ir 10 dienų gydymo grupių nenustatyta. Mirštamumas dėl bet kokių priežasčių iki 28 dienos 5 dienų gydymo ir 10 dienų gydymo grupėse buvo atitinkamai 12 % ir 14 %.

Tyrimas GS-US-540-9012, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys patvirtinta COVID-19 liga, ir kuriems buvo padidėjusi ligos progresavimo rizika

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti ambulatorinį gydymą remdesiviru 562 pacientams, įskaitant 8 paauglius (12 metų ir vyresnius bei sveriančius ne mažiau kaip 40 kg), kuriems buvo patvirtinta COVID-19 liga ir bent vienas ligos progresavimo iki hospitalizacijos rizikos veiksnys. Ligos progresavimo rizikos veiksniai buvo šie: ≥ 60 metų amžius, lėtinė plaučių liga, hipertenzija, širdies ir kraujagyslių arba galvos smegenų kraujagyslių liga, cukrinis diabetas, nutukimas, sutrikusio imuniteto būklė, lėtinė lengva arba vidutinio sunkumo inkstų liga, lėtinė kepenų liga, esamas vėžys arba, pjautuvo pavidalo ląstelių anemija. Vakcinuotiems pacientams nebuvo leidžiama dalyvauti tyrime.

Pacientai, kurie buvo gydomi remdesiviru, 1 parą jo vartojo 200 mg, o kitas paras – po 100 mg kartą per parą, ir intraveninė terapija iš viso jiems buvo taikoma 3 paras. Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti santykiu 1:1 bei stratifikuoti pagal gyvenimą kvalifikuotoje slaugos įstaigoje (taip arba ne), amžių (< 60 metų arba ≥ 60 metų) ir regioną (JAV arba ne JAV) vartoti remdesivirą (n = 279) arba placebą (n = 283), kartu taikant standartinę priežiūrą.

Tyrimo pradžioje amžiaus vidurkis buvo 50 metų (30 % pacientų buvo 60 metų arba vyresni); 52 % buvo vyrai, 80 % buvo baltaodžiai, 8 % juodaodžiai, 2 % azijiečiai, 44 % ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės; kūno masės indekso mediana buvo 30,7 kg/m². Dažniausios gretutinės ligos buvo cukrinis diabetas (62 %), nutukimas (56 %) ir hipertenzija (48 %). Simptomų trukmės iki gydymo mediana (Q1, Q3) buvo 5 (3, 6) dienos; virusų kiekio mediana tyrimo pradžioje buvo 6,3 log₁₀

kopijų/ml. Tyrimo pradžioje demografiniai ir ligos ypatumai buvo proporcingai pasiskirstę remdesiviro ir placebo vartojimo grupėse. *Post-hoc* žvalgomoji pasirinktinių biologinių žymenų mėginių analizė parodė, kad tyrimo pradžioje 14,8 % pacientų serologinių tyrimų rezultatai buvo teigiami, o 37,7 % pacientų serologinių tyrimų rezultatai buvo neigiami (47,5 % nesutiko, kad būtų pasirinktinai tiriami biologiniai žymenys).

Pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriai dėl COVID-19 ligos prirėikė hospitalizacijos (tai apibūdinama kaip ne trumpesnė nei 24 valandų intensyvi terapija), arba mirštamumas iki 28 paros dėl bet kokios priežasties. Reiškiniai (hospitalizacija dėl COVID-19 ligos arba mirštamumas iki 28 paros dėl bet kokios priežasties) registruoti 2 (0,7 %) remdesiviru gydytiems pacientams, palyginti su 15 (5,3 %) pacientų, tuo pačiu metu atrinktų vartoti placebo, ir tai rodo 87 % sumažėjusią hospitalizaciją dėl COVID-19 ligos ir mirštamumą dėl bet kokių priežasčių (rizikos santykis 0,134 [95 % PI, nuo 0,031 iki 0,586]; $p = 0,0076$). Absoliuti rizika sumažėjo 4,6 % (95 % PI, nuo 1,8 % iki 7,5 %). Iki 28 paros nebuvo nė vieno mirties atvejo. Šeši iš 17 reiškinių, dėl kurių prirėikė hospitalizacijos, buvo nustatyti žinomos pradinės serologinės būklės tiriamiesiems (serologiškai teigiamiems: $n = 0$ remdesiviro grupėje ir $n = 2$ placebo grupėje; serologiškai neigiamiems: $n = 2$ remdesiviro grupėje ir $n = 2$ placebo grupėje). Vienuolika iš 17 reiškinių, dėl kurių prirėikė hospitalizacijos, buvo nustatyti nežinomos pradinės serologinės būklės tyrimo dalyviams, kurie visi priklausė placebo grupei ir nė vienas – remdesiviro grupei. Dėl nedidelio žinomos serologinės būklės pacientų skaičiaus ir mažo bendro reiškinių dažnio išvadų dėl veiksmingumo pagal serologinę būklę suskirstytuose pogrupiuose pateikti negalima.

QT

Turimi ikiklinikiniai ir klinikiniai duomenys nerodo QT intervalo pailgėjimo rizikos, tačiau QT intervalo pailgėjimas žmonėms nėra iki galo įvertintas.

Vaikų populiacija

Tyrimas GS-US-540-5823 yra vienos grupės atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinami remdesiviro farmakokinetika ir saugumas ne jaunesniems kaip 28 dienų ne mažiau kaip 3 kg sveriantiems vaikų populiacijos pacientams, sergantiems COVID-19 ($n = 53$). Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo antrinės, jos analizuojamos aprašomuoju būdu ir todėl turi būti interpretuojamos atsargiai. Tyrimas tebevyksta.

Pacientai, sveriantys ≥ 40 kg, vartojo 200 mg remdesiviro 1-ąją parą, o tolesnėmis paromis – po 100 mg remdesiviro vieną kartą per parą (t. y. suaugusiųjų dozė); pacientai, sveriantys nuo ≥ 3 kg iki < 40 kg, vartojo 5 mg/kg remdesiviro 1-ąją parą, o tolesnėmis paromis – 2,5 mg/kg remdesiviro vieną kartą per parą. Remdesiviro ekspozicijos mediana (intervalas) buvo 5 (1, 10) paros.

Pradinio vertinimo metu amžiaus mediana buvo 7 metai (intervalas: nuo 0,1 iki 17 metų); 57 % buvo moteriškos lyties; kūno svorio mediana buvo 24,6 kg (intervalas: nuo 4 kg iki 192 kg). Iš viso 19 pacientų (37 %) buvo nutukę (KMI pagal amžių ≥ 95 procentilės); tokių pacientų 1, 2, 3, 4 ir 8 grupėse buvo atitinkamai 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) ir 4 (80 %). Pradinio vertinimo metu iš viso 12 pacientų (23 %) taikyta invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija (2 skalės balai pagal 7 balų rangų skalę), 18 (34 %) neinvazinė ventiliacija arba didelio srauto deguonies terapija (3 balai); 10 (19 %) mažo srauto deguonies terapija (4 balai), o 13 (25 %) deguonies terapija netaikyta (5 balai). Bendrosios simptomų trukmės ir hospitalizacijos prieš pirmosios remdesiviro dozės suleidimą mediana (Q1, Q3) atitinkamai buvo 5 (3, 7) paros ir 1 (1, 3) para.

Bendroje tyrimo populiacijoje klinikinės būklės pokyčio nuo pradinio vertinimo mediana (Q1, Q3) (vertinant pagal 7 balų rangų skalę, kurios intervalas buvo nuo mirties [1 skalės balas] iki išrašymo iš ligoninės [7 balai]) 10-ąją parą buvo +2,0 (1,0; 4,0) balai. 75,0 % (39 iš 52) pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyti ≤ 5 skalės balai, klinikinė būklė 10-ąją parą buvo pagerėjusi ≥ 2 balais; trukmės iki sveikimo mediana (Q1, Q3) buvo 7 (5, 16) paros. 10-ąją parą iš ligoninės išrašyta iš viso 60 % pacientų. Daugumai pacientų 92 % (49 iš 53) buvo skiriamas bent 1 tuo pačiu metu vartojamas

vaistinis preparatas COVID-19 gydymui, kitoks nei remdesiviras, įskaitant imunomoduliuojančius vaistinius preparatus ir vaistinius preparatus nuo uždegimo. Trys pacientai tyrimo metu mirė.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti remdesiviro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 ir 5.2 skyriuose).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Remdesiviro farmakokinetinės savybės tirtos su sveikais savanoriais ir pacientais, sergančiais COVID-19.

Absorbcija

Remdesiviro ir vyraujančio kraujotakos sistemoje esančio metabolito GS-441524 farmakokinetinės savybės vertintos sveikiems suaugusiems tiriamiesiems. Suleidus į veną pagal remdesiviro suaugusiųjų dozavimo schemą, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje nustatyta infuzijos pabaigoje, nepriklausomai nuo dozės dydžio, o paskui sparčiai mažėjo (pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1 valanda). Didžiausia GS-441524 koncentracija plazmoje buvo nustatyta atitinkamai praėjus 1,5–2,00 val. nuo 30 minučių infuzijos pradžios.

Pasiskirstymas

Maždaug 93 % remdesiviro susijungia su plazmos baltymais (*ex-vivo* duomenys), o laisvoji frakcija sudaro nuo 6,4 % iki 7,4 %. Kai koncentracija yra nuo 1 iki 10 µM, jungimasis nuo jos nepriklauso, ir nėra akivaizdžių remdesiviro įsotinimo įrodymų. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 150 mg [¹⁴C]-remdesiviro dozę, po 15 minučių nuo infuzijos pradžios ¹⁴C radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo maždaug 0,68, laikui bėgant šis santykis didėjo ir po 5 valandų pasiekė 1,0 – tai rodo diferencinį remdesiviro ir jo metabolitų pasiskirstymą kraujo plazmoje ar ląsteliniuose komponentuose.

Biotransformacija

Remdesiviras ekstensyviai metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų nukleozidų analogą trifosfatą GS-443902 (susidaro ląstelių viduje). Metabolinės aktyvacijos metu įvyksta esterazių vykdoma hidrolizė, kuri lemia tarpinio metabolito GS-704277 susidarymą. Kepenyse karboksiesterazė 1 ir katepsinas A yra esterazės, atitinkamai atsakingos už 80 % ir 10 % remdesiviro metabolizmo. Dėl fosforamidato skilimo, po kurio vyksta fosforilinimas, susidaro aktyvusis trifosfatas GS-443902. Dėl visų fosforilintų metabolitų defosforilavimo gali susidaryti nukleozidų metabolitas GS-441524, kuris pats nėra efektyviai pakartotinai fosforilinamas. Dėl remdesiviro ir (arba) jo metabolitų decianavimo bei tolimesnės konversijos tarpininkaujant mediatoriui rodanezei susidaro tiocianato anijonų. Tiocianato koncentracija žmogaus plazmoje, išmatuota pavartojus 100 mg ir 200 mg remdesiviro, buvo reikšmingai mažesnė už endogeninę.

Eliminacija

Suleidus vienkartinę 150 mg [¹⁴C] remdesiviro dozę į veną, buvo pašalinta vidutiniškai 92 % visos dozės, iš šio kiekio maždaug 74 % ir 18 % pasišalino atitinkamai su šlapimu ir išmatomis. Remdesiviro dozės didžiąją dalį, kuri pasišalino su šlapimu, sudarė GS-441524 (49 %), tuo tarpu 10 % dozės pasišalino remdesiviro pavidalu. Šie duomenys rodo, kad GS-441524 šalinimas per inkstus yra pagrindinis jo eliminacijos būdas. Remdesiviro ir GS-441524 galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana atitinkamai buvo maždaug 1 ir 27 valandos.

Remdesiviro ir jo metabolitų farmakokinetika COVID-19 sergantiems suaugusiems

Remdesiviro ir jo metabolitų farmakokinetinė ekspozicija COVID-19 sergantiems suaugusiems pateikiama 9 lentelėje.

9 lentelė. Daugkartinėmis dozėmis vartojamo remdesiviro ir jo metabolitų (GS-441524 bei GS-704277) farmakokinetikos parametrai^a, nustatyti COVID-19 sergantiems suaugusiems, kuriems suleista po 100 mg remdesiviro į veną

Parametrai Vidurkis ^b (95 % PI)	Remdesiviras	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/ml)	NN	61,5 (56,5; 66,8)	NN

PI = pasikliautinis intervalas; NN = neįmanoma nustatyti (praėjus 24 valandoms po dozės vartojimo)

a. Populiacijos farmakokinetikos įverčiai, kai 3 dienas skiriamos 30 minučių truncančios remdesiviro infuzijos į veną (tyrimas GS-US-540-9012, n = 147).

b. Geometrinio vidurkio įvertis

Kitos ypatingos populiacijos

Lytis, rasė ir amžius

Remdesiviro farmakokinetikos ekspozicijos skirtumai tarp skirtingų lyčių, rasių ir amžiaus pacientų buvo vertinami taikant populiacijos farmakokinetikos analizę. Amžius ir lytis neturėjo įtakos remdesiviro bei jo metabolitų (GS-704277 ir GS-441524) farmakokinetikai. Metabolito GS-441524 farmakokinetinė ekspozicija buvo nežymiai padidėjusi hospitalizuotiems COVID-19 sergantiems 60 metų ir vyresniems pacientams, tačiau šiems pacientams dozės keisti nereikia.

Vaikai

Remdesiviro ir kraujotakoje esančių jo metabolitų (GS-704277 ir GS-441524) populiacijos farmakokinetikos modeliai, sukurti naudojant jungtinius duomenis, gautus tyrimais su sveikais tiriamaisiais ir su suaugusiaisiais bei vaikų populiacijos pacientais, sergančiais COVID-19, naudoti prognozuojant 50 vaikų populiacijos pacientų, kurių amžius nuo ≥ 28 dienų iki < 18 metų ir kurie sveria ≥ 3 kg (tyrimas GS-US-540-5823) farmakokinetinę ekspoziciją (10 lentelė). Geometrinis ekspozicijos vidurkis (AUC_{tau}, C_{max} ir C_{tau}), nustatytas šiems pacientams vartojus skirtas dozes, buvo didesnis, palyginti su COVID-19 sergančių hospitalizuotų suaugusiųjų vertėmis: remdesiviro (nuo 44 % iki 147 %), GS-441524 (nuo -21 % iki 25 %) ir GS-704277 (nuo 7 % iki 91 %). Šis padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

10 lentelė. Farmokokinetikos parametru^a įvertis, apskaičiuotas remdesiviro GS-441524 ir GS-704277 koncentracijos plazmoje pusiausvyros sąlygomis hospitalizuotiems vaikų populiacijos ir suaugusiems pacientams, sergantiems COVID-19

Parametru vidurkis ^b	Vaikų populiacijos pacientai					Hospitalizuoti suaugę pacientai (N=277)
	1 grupė Nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantys ≥ 40 kg (N = 12)	8 grupė < 12 metų ir sveriantys ≥ 40 kg (N = 5)	2 grupė Nuo 28 dienų iki < 18 metų ir sveriantys nuo 20 iki < 40 kg (N = 12)	3 grupė Nuo 28 dienų iki < 18 metų ir sveriantys nuo 12 iki < 20 kg (N = 11)	4 grupė Nuo 28 dienų iki < 18 metų ir sveriantys nuo 3 iki < 12 kg (N = 10)	
Remdesiviras						
C _{max} (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
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

Parametru vidurkis ^b	Vaikų populiacijos pacientai					Hospitalizuoti suaugę pacientai (N=277)
	1 grupė	8 grupė	2 grupė	3 grupė	4 grupė	
	Nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantys ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 metų ir sveriantys ≥ 40 kg (N = 5)	Nuo 28 dienų iki < 18 metų ir sveriantys nuo 20 iki < 40 kg (N = 12)	Nuo 28 dienų iki < 18 metų ir sveriantys nuo 12 iki < 20 kg (N = 11)	Nuo 28 dienų iki < 18 metų ir sveriantys nuo 3 iki < 12 kg (N = 10)	
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Farmakokinetikos parametrai buvo modeliuoti taikant PopPK modelį, atliekant 0,5 valandos trukmės remdesiviro infuzijas.

b Geometrinio vidurkio įverčiai.

Hospitalizuoti vaikai dalyvavo tyrime GS-US-540-5823; pacientai vartojo 200 mg remdesiviro 1-ąją parą, o tolesnėmis paromis – po 100 mg remdesiviro vieną kartą per parą (1 ir 8 grupės) arba 5 mg/kg 1-ąją parą, o tolesnėmis paromis – po 2,5 mg/kg vieną kartą per parą (2-4 grupės), gydymas iš viso truko 10 parų.

Hospitalizuoti suaugę pacientai dalyvavo tyrime CO-US-540-5844 (3 fazės atsitiktinių imčių tyrimas, skirtas įvertinti remdesiviro saugumą ir priešvirusinį aktyvumą sunkia COVID-19 ligos forma sergantiems pacientams); pacientai vartojo 200 mg remdesiviro 1-ąją parą, o tolesnėmis paromis – po 100 mg remdesiviro vieną kartą per parą (gydymas iš viso truko 10 parų).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remdesiviro ir GS-441524 farmakokinetika esant inkstų funkcijos sutrikimui nevertinta. Nepakitęs remdesiviras nėra šalinamas su šlapimu reikšmingais kiekiais, tačiau jo pagrindinis metabolitas GS-441524 yra šalinamas per inkstus, ir šio metabolito koncentracija plazmoje teoriškai gali padidėti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pagalbinė medžiaga betadekso sulfobutilo eterio natrio druska šalinama per inkstus ir kaupiasi pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, organizme. Veklury negalima skirti pacientams, kurių aGFG < 30 ml/min.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remdesiviro ir GS-441524 farmakokinetika esant kepenų funkcijos sutrikimui nevertinta. Kepenų vaidmuo remdesiviro metabolizme nežinomas.

Hospitalizacija

Remdesiviro farmakokinetikos ekspozicija hospitalizuotiems pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 pneumonija, apskritai atitiko nehospitalizuotiems pacientams nustatytos ekspozicijos ribas. Metabolitų GS-704277 ir GS-441524 koncentracija buvo nežymiai padidėjusi.

Sąveika

Remdesiviras slopino CYP3A4 *in vitro* (žr. 4.5 skyrių). Esant fiziologiškai reikšmingoms koncentracijoms (susidarius pusiausvyrinei koncentracijai), remdesiviras arba jo metabolitai GS-441524 ir GS-704277 neslopino CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2D6 *in vitro*. Remdesiviras nėra nuo laiko priklausomas (negrįžtamo tipo) CYP450 fermentų inhibitorius *in vitro*.

Remdesiviras *in vitro* veikė kaip CYP1A2 ir galbūt CYP3A4, bet ne CYP2B6, induktorius (žr. 4.5 skyrių).

In vitro duomenys nerodo, kad remdesiviras ar jo metabolitai GS-441524 ir GS-704277 kliniškai reikšmingai slopintų UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 arba 2B7. *In vitro* remdesiviras slopino UGT1A1, tačiau jo metabolitai – ne.

Tiriant GS-441524 ir GS-704277, vienintelis fermentas, kurio dalyvavimas metabolizme galėjo būti nustatytas, buvo UGT1A3.

Remdesiviras slopino OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 ir OATP1B3 *in vitro* (žr. 4.5 skyrių). Esant fiziologiškai reikšmingoms koncentracijoms, remdesiviras ir jo metabolitai neslopino P-gp ir BCRP *in vitro*.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumas

Remdesiviro leidžiant į veną (lėtu *bolus*) *Rhesus* rūšies beždžionėms ir žiurkėms, po trumpų gydymo laikotarpių pasireiškė sunkus toksinis poveikis inkstams. *Rhesus* rūšies beždžionių patinams leidžiant 5, 10 ir 20 mg/kg per parą dozes 7 paras, visais dozės lygiais padidėjo vidutinis šlapalo ir vidutinis kreatinino kiekis, atsirado inkstų kanalėlių atrofija ir bazofilija bei pažeidimai, o vienas gyvūnas, kuriam buvo leidžiamos 20 mg/kg per parą dozės, netikėtai nugaišo. Žiurkėms iki 4 savaičių leidžiant > 3 mg/kg per parą dozes, nustatyta inkstų pažeidimo ir (arba) disfunkcijos požymių. Remdesiviro vyraujančio kraujotakos sistemoje esančio metabolito (GS-441524) sisteminė ekspozicija (AUC) buvo 0,1 karto (beždžionėms leidžiant 5 mg/kg per parą dozę) ir 0,3 karto (žiurkėms leidžiant 3 mg/kg per parą dozę) didesnė nei ekspozicija žmogui, į veną suleidus žmogui rekomenduojamą dozę (ŽRD).

Kancerogeniškumas

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, skirtų įvertinti remdesiviro kancerogeninį potencialą, neatlikta.

Mutageniškumas

Remdesiviras nebuvo genotoksiškas tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolių tyrimus su žiurkėmis.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patelėms nustatytas geltonkūnio, įsitvirtinimo vietų skaičiaus ir gyvybingų embrionų skaičiaus sumažėjimas, kai kasdien buvo leidžiama sistemiškai toksiška remdesiviro dozė (10 mg/kg per parą) 14 dienų iki poravimosi ir apvaisinimo metu; vyraujančio kraujotakos sistemoje esančio metabolito (GS-441524) ekspozicija buvo 1,3 karto didesnė nei ekspozicija žmogui, skiriant ŽRD. Skiriant tokią dozę, įtakos patelių reprodukcinei funkcijai (poravimuisi, vaisingumui ir apvaisinimui) nebuvo.

Remdesiviras nedarė jokio neigiamo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi, leidžiant vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms, kai remdesiviro vyraujančio kraujotakos sistemoje esančio metabolito (GS-441524) sisteminė ekspozicija (AUC) buvo iki 4 kartų didesnė nei ekspozicija žmogui, skiriant ŽRD.

Nenustatyta jokio nepageidaujamo poveikio žiurkiukų vystymuisi iki atsivedimo ir po atsivedimo, kai remdesiviro vyraujančio kraujotakos sistemoje esančio metabolito (GS-441524) sisteminė ekspozicija (AUC) buvo panaši į ekspoziciją žmogui, skiriant ŽRD.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Betadekso sulfobutilo eterio natrio druska
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) (E507)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti) (E524)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba lašinti vienu metu per tą patį kateterį su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

4 metai

Paruoštas ir praskiestas infuzinis tirpalas

Praskiestą remdesiviro infuzinį tirpalą laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje arba 48 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo skaidraus stiklo flakonai, elastomerinis uždoris ir aliuminio gaubtelis su nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruoškite infuzinį tirpalą aseptinėmis sąlygomis tą pačią dieną, kai jis bus vartojamas. Remdesivirą prieš vartojimą reikia apžiūrėti, jei tirpalo ir talpyklės būklė leidžia tai padaryti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei tai pastebėtumėte, tirpalą reikia sunaikinti ir paruošti naują.

Remdesivirą reikia paruošti įleidžiant 19 ml sterilaus injekcinio vandens ir praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, tada suleisti į veną atliekant 30–120 minučių trukmės infuziją.

Remdesiviro infuzinio tirpalo ruošimas

Ruošimas

Išimkite iš saugyklos reikiamą kiekį vienkartinį flakonų. Kiekvienam flakonui:

- Aseptiniu būdu paruoškite remdesiviro miltelių infuzinio tirpalo koncentratą, įleisdami 19 ml sterilaus injekcinio vandens, kiekvienam flakonui naudodami tinkamo dydžio švirkštą ir adatą.
 - Išmeskite flakoną, jei vakuumas neįtraukia sterilaus injekcinio vandens į flakoną.
- Naudokite tik **sterilų injekcinį vandenį**, kad ištirpintumėte remdesiviro miltelius.
- Nedelsdami 30 sekundžių purtykite flakoną.
- Leiskite flakono turiniui 2–3 minutes nusistovėti. Turite gauti skaidrą tirpalą.
- Jei flakono turinys nevisiškai ištirpęs, flakoną dar kartą papurtykite 30 sekundžių ir leiskite turiniui nusistovėti 2–3 minutes. Jei reikia, kartokite šią procedūrą, kol flakono turinys visiškai ištirps.
- Apžiūrėkite flakoną ir įsitinkite, kad talpyklės dangtelis yra be defektų, o tirpale nėra kietųjų dalelių.
- Paruošę iškart praskieskite.

Skiedimas

Reikia pasirūpinti, kad vaistinio preparato netyčia neužkrėstumėte mikroorganizmais. Kadangi šiame preparate nėra konservantų ar bakteriostatinių medžiagų, galutinį parenterinį tirpalą reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis. Rekomenduojama, kai įmanoma, vartoti iškart po paruošimo.

Suaugusieji ir vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)

- Remdamiesi 11 lentele, nustatykite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kurį reikia ištraukti iš infuzijos maišelio.

11 lentelė. Rekomenduojamos skiedimo instrukcijos – paruoštas koncentratas iš remdesiviro miltelių infuzinio tirpalo koncentratui

Remdesiviro dozė	Naudotinas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzijos maišelio tūris	Tūris, kurį reikia ištraukti iš natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzijos maišelio ir išmesti	Reikalingas paruošto remdesiviro tūris
200 mg (2 flakonai)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flakonas)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

PASTABA: 100 ml tūris skirtas pacientams, kuriems skysčiai yra smarkiai ribojami, pvz., sergantiems ūminiu respiracinio distreso sindromu arba inkstų nepakankamumu.

- Ištraukite ir išmeskite reikiamą 11 lentelėje nurodytą natrio chlorido 9 mg/ml tirpalo tūrį iš maišelio, naudodami tinkamo dydžio švirkštą ir adatą.
- Ištraukite 11 lentelėje nurodytą reikiamą paruošto remdesiviro tūrį, naudodami tinkamo dydžio švirkštą. Išmeskite remdesiviro flakone likusią nepanaudotą dalį.
- Į pasirinktą infuzijos maišelį perkelti reikiamą paruošto remdesiviro tūrį.
- 20 kartų atsargiai apverskite maišelį, kad jame esantis tirpalas susimaišytų. Nekratykite.
- Paruoštas tirpalas yra stabilus 24 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba 48 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Vaikų populiacijos pacientai (ne jaunesni kaip 4 savaitių ir sveriantys nuo 3 kg iki mažiau kaip 40 kg)

- Toliau praskieskite 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesiviro koncentratą 0,9 % natrio chloridu, kad gautumėte fiksuotos 1,25 mg/ml koncentracijos tirpalą.
- Bendrasis infuzijai reikalingas 1,25 mg/ml remdesiviro tirpalo tūris skaičiuojamas pagal vaikams skirtą dozavimo režimą: 5 mg/kg įsotinamajai dozei ir 2,5 mg/kg kiekvienai palaikomajai dozei.
- Dozuojant vaikams reikia naudoti mažus 0,9 % natrio chlorido infuzijos maišelius (pvz., 25, 50 arba 100 ml) arba tinkamo dydžio švirkštą. Rekomenduojama dozė suleidžiama infuzijos būdu į veną, bendras tūris priklauso nuo dozės, kurios reikia 1,25 mg/ml remdesiviro tikslinei koncentracijai gauti.
- Jeigu tūris < 50 ml, jam suleisti galima naudoti švirkštą.

Infuzijai pasibaigus, praplaukite bent 30 ml natrio chlorido 9 mg/ml tirpalo.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1459/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. liepos 3 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio. 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO DĖŽUTĖ (MILTELIAI INFUZINIO TIRPALO KONCENTRATUI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Veklury 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
remdesiviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg remdesiviro (paruošus tirpalą – 5 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos, vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido, daugiau informacijos pateikta lapelyje..

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Skirtas leisti į veną paruošus ir praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1459/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

Itraukti QR kodą www.veklury.eu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (MILTELIAI INFUZINIO TIRPALO KONCENTRATUI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Veklury 100 mg milteliai koncentratui
remdesiviras
Skirtas leisti į veną paruošus ir praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Paruošus tirpalą – 5 mg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Veklury 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui remdesiviras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jeigu Veklury buvo paskirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa informacija šiame lapelyje taikoma Jūsų vaikui (toku atveju vietoje „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Veklury ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Veklury
3. Kaip skiriamas Veklury
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Veklury
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Veklury ir kam jis vartojamas

Veiklioji Veklury medžiaga yra remdesiviras. Tai antivirusinis vaistas, skirtas COVID-19 gydymui.

COVID-19 sukelia virusas, vadinamas koronavirusu. Veklury nebeleidžia virusui daugintis ląstelėse ir taip sustabdo viruso dauginimąsi organizme. Tai gali padėti Jūsų organizmui įveikti virusinę infekciją ir greičiau pasveikti.

Veklury bus skiriamas gydyti COVID-19 ligą:

- suaugusiesiems ir vaikams (ne jaunesniems kaip 4 savaitėms ir sveriantiems ne mažiau kaip 3 kg), kuriems dėl plaučių uždegimo reikia papildomo deguonies, kad būtų lengviau kvėpuoti, bet kuriems netaikoma dirbtinė plaučių ventiliacija (mechaninės priemonės, skirtos palaikyti spontanišią kvėpavimą arba jį pakeisti gydymo pradžioje);
- suaugusiesiems ir vaikams (sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg), kuriems nereikia papildomo deguonies, kad būtų lengviau kvėpuoti, ir kuriems yra padidėjusi rizika, kad liga progresuos iki sunkios COVID-19 ligos formos.

2. Kas žinotina prieš skiriant Veklury

Paprastai Veklury draudžiama leisti:

- **jeigu yra alergija** remdesivirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jei tai Jums tinka, **nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Veklury:

- **jeigu yra sutrikusi kepenų veikla.** Kai kuriems žmonėms skiriant Veklury, padidėja kepenų fermentų aktyvumas. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas atliks kraujo tyrimus ir patikrins, ar saugu Jums jį skirti;
- **jeigu yra sutrikusi inkstų veikla.** Kai kuriems žmonėms, turintiems sunkių inkstų sutrikimų, šio vaisto negalima skirti. Gydytojas atliks kraujo tyrimus ir patikrins, ar saugu Jums jį skirti.
- **Jeigu yra sutrikęs imunitetas.** Jeigu Jūsų imuninė sistema neveikia taip, kaip turėtų, gydytojas gali atidžiau Jus stebėti, kad įsitikintų, jog gydymas yra veiksmingas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Veklury gali sukelti alerginių reakcijų po infuzijos arba jos metu, įskaitant anafilaksines reakcijas (staigias gyvybei pavojingas alergines reakcijas). Alerginės reakcijos pasireiškė retai. Anafilaksinio reakcijų dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis. Gali pasireikšti šie simptomai:

- Kraujospūdzio arba širdies susitraukimų dažnio pokyčiai
- Mažas deguonies kiekis kraujyje
- Aukšta temperatūra
- Dusulys, švokštimas
- Veido, lūpų, liežuvio arba gerklės (ryklės) tinimas (angioneurozinė edema)
- Išbėrimas
- Pykinimas
- Vėmimas
- Prakaitavimas
- Drebulys

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**, jei pastebėjote bet kuriuos iš minėtų reiškinių.

Kraujo tyrimai prieš gydymą ir jo metu

Jei Jums bus paskirtas Veklury, prieš pradėdamas gydymą Jums bus atlikti kraujo tyrimai. Veklury gydomiems pacientams gydymo laikotarpiu sveikatos priežiūros specialisto nuožiūra bus atliekami kraujo tyrimai. Šie tyrimai skirti patikrinti, ar nėra inkstų ar kepenų sutrikimų ir kiek greitai sukreša Jūsų kraujas. Veklury vartojimas bus sustabdytas, jei gydymo metu atsiras inkstų ar kepenų pažeidimo požymių. Žr. 4 skyrių (*Galimas šalutinis poveikis*).

Vaikams ir paaugliams

Veklury negalima skirti jaunesniems kaip 4 savaičių vaikams arba vaikams, kurie sveria mažiau nei 3 kg. Apie šį vaistą žinoma nepakankamai, kad jį būtų galima skirti tokiems vaikams.

Kiti vaistai ir Veklury

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai **pasakykite gydytojui arba slaugytojui**.

Nevertokite chlorokvino arba hidroklorokvino tuo pačiu metu kaip Veklury.

→ **Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kuriuos iš šių vaistų.**

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate (arba galite būti) nėščia, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Nepakanka informacijos, kad būtume tikri, jog Veklury yra saugu vartoti nėštumo metu. Veklury bus skiriamas tik tuo atveju, jei galima gydymo nauda viršys galimą riziką motinai ir negimusiam vaikui. **Gydymo Veklury metu privalote naudoti veiksmingą kontracepciją.**

Jei žindote, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Kol kas nežinoma, ar Veklury arba COVID-19 virusas patenka į motinos pieną ir koks gali būti poveikis kūdikiui ar pieno gamybai. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar tęsti žindymą, ar pradėti gydymą Veklury. Turėsite apsvarstyti galimą gydymo naudą Jums, palyginti su žindymo nauda ir jo keliamo rizika Jūsų kūdikio sveikatai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Veklury kaip nors paveiktų gebėjimą vairuoti.

Veklury sudėtyje yra ciklodekstrino

Kiekvienoje 100 mg Veklury dozėje yra 3 g betadekso sulfobutilo eterio natrio druskos (6 g pradinėje dozėje). Ši pagalbinė medžiaga yra *ciklodekstrino emulsiklis*, padedantis vaistui pasiskirstyti organizme.

3. Kaip skiriamas Veklury

Gydytojas arba slaugytojas vieną kartą per parą Jums sulašins Veklury į veną (*infuzija į veną*) per 30–120 minučių laikotarpį. Gydymo metu Jus atidžiai stebės.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir vaikams

	Suaugusieji	Vaikai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)	Ne jaunesni kaip 4 savaičių vaikai (sveriantys ne mažiau kaip 3 kg, bet mažiau kaip 40 kg)
1-oji para (vienkartinė pradinė dozė)	200 mg	200 mg	5 mg/kg kūno svorio
2-oji para ir vėliau (vieną kartą per parą)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg kūno svorio

Kiek laiko trunka gydymas

	Suaugusieji	Vaikai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)	Ne jaunesni kaip 4 savaičių vaikai (sveriantys ne mažiau kaip 3 kg, bet mažiau kaip 40 kg)
Pacientai, sergantys pneumonija (plaučių uždegimu), kai reikia papildomo deguonies	Kasdien ne trumpiau kaip 5 paras . Galima pratęsti iš viso iki 10 parų .	Kasdien ne trumpiau kaip 5 paras . Galima pratęsti iš viso iki 10 parų .	Kasdien ne ilgiau kaip iš viso 10 parų .
Pacientai, kuriems nereikia papildomo deguonies ir yra padidėjusi rizika, kad liga progresuos iki sunkios COVID-19 ligos formos	Kasdien 3 paras , gydymą pradėjus per 7 paras nuo COVID-19 simptomų pradžios.	Kasdien 3 paras , gydymą pradėjus per 7 paras nuo COVID-19 simptomų pradžios.	Netaikoma.

Žr. *Nurodymai sveikatos priežiūros specialistams*, kur pateikta smulkesnė informacija apie Veklury infuzijos skyrimą.

Jeigu Jums paskirta per didelė arba per maža Veklury dozė

Kadangi Veklury Jums skirs tik sveikatos priežiūros specialistas, mažai tikėtina, kad Jums bus suleista per daug ar per mažai vaisto. Jei Jums buvo suleista papildoma dozė arba ji buvo praleista, **nedelsdami pasakykite slaugytojui ar gydytojui**.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti arba gali tapti sunkus:

Retas

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Alerginės reakcijos po infuzijos arba jos metu. Simptomai gali būti:
 - kraujospūdžio arba širdies susitraukimų dažnio pokytis,
 - maža deguonies koncentracija kraujyje,
 - padidėjusi temperatūra,
 - dusulys, švokštimas,
 - veido, lūpų, liežuvio arba gerklės (ryklės) tinimas (angioneurozinė edema),
 - išbėrimas,
 - pykinimas,
 - vėmimas,
 - prakaitavimas,
 - drebulys.

Dažnis nežinomas

(negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Anafilaksinės reakcijos, anafilaksinis šokas (staigios gyvybei pavojingos alerginės reakcijos) Simptomai yra tokie patys kaip alerginių reakcijų, tačiau reakcija būna sunkesnė ir jai ištikus reikia skubios medicinos pagalbos.
 - Sinusinė bradikardija (širdis plaka lėčiau nei įprasta).
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**, jei pastebėjote bet kuriuos iš šių reiškinių.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo tyrimai gali parodyti padidėjusį kepenų fermentų, vadinamų *transaminazėmis*, aktyvumą.
- Kraujo tyrimai gali rodyti, kad kraujui sukrešėti reikia daugiau laiko.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas
- Pykinimas
- Išbėrimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Veklury

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- **Prieš vartojimą** šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- **Paruošus koncentratą**, Veklury reikia iškart praskiesti.
- **Praskiedus** Veklury būtina iškart vartoti. Jeigu reikia, praskiesto tirpalo maišelius galima iki 24 valandų laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje arba iki 48 valandų šaldytuve. Tarp skiedimo ir sulašinimo negali praėti daugiau kaip 48 valandos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Veklury sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra remdesiviras. Kiekviename flakone yra 100 mg.
- **Pagalbinės medžiagos** yra betadekso sulfobutilo eterio natrio druska, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Veklury išvaizda ir kiekis pakuotėje

Veklury 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra balti, balkšvi arba geltoni milteliai. Prieš lašinant į veną, iš jų reikia paruošti koncentratą, o po to jį praskiesti natrio chlorido tirpalu. Jis tiekiamas vienkartiniam skaidraus stiklo flakone.

Veklury tiekiamas dėžutėmis, kuriose yra po 1 flakoną.

Registruotojas ir gamintojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Norėdami gauti šią informaciją kitomis kalbomis, nuskaitykite toliau pateiktą kodą mobiliuoju įrenginiu.

Įtraukti QR kodą www.veklury.eu

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.
Daugiau informacijos rasite preparato charakteristikų santraukoje.

Nurodymai sveikatos priežiūros specialistams

Veklury 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui remdesiviras

Kiekviename vienkartiname flakone yra 100 mg remdesiviro, kuris yra paruošti ir praskiesti skirtų baltų, balkšvų ar geltonų miltelių pavidalo.

Gydymo santrauka

Veklury skirtas COVID-19 ligos gydymui

- suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (ne jaunesniems kaip 4 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 3 kg), kuriems dėl pneumonijos būtina deguonies terapija (mažo arba didelio srauto deguonis arba kitokia neinvazinė plaučių ventiliacija gydymo pradžioje);
- suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg), kuriems nebūtina deguonies terapija ir kuriems yra padidėjusi rizika, kad liga progresuos iki sunkios COVID-19 ligos formos.

Veklury turi būti vartojamas atliekant 30–120 minučių trukmės infuziją į veną bendrame 25 ml, 50 ml, 100 ml arba 250 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo tūryje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams

	Suaugusieji	Vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)	Ne jaunesni kaip 4 savaičių vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 3 kg, bet mažiau kaip 40 kg)
1-oji para (vienkartinė isotinamoji dozė)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2-oji para ir vėliau (vieną kartą per parą)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

2 lentelė. Gydymo trukmė

	Suaugusieji	Vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 40 kg)	Ne jaunesni kaip 4 savaičių vaikų populiacijos pacientai (sveriantys ne mažiau kaip 3 kg, bet mažiau kaip 40 kg)
Pacientai, sergantys pneumonija, kai būtina deguonies terapija	Kasdien mažiausiai 5 paras ir ne daugiau kaip 10 parų.	Kasdien mažiausiai 5 paras ir ne daugiau kaip 10 parų.	Kasdien ne ilgiau kaip iš viso 10 parų.
Pacientai, kuriems nebūtina deguonies terapija ir yra padidėjusi rizika, kad liga progresuos iki sunkios COVID-19 ligos formos	Kasdien 3 paras, gydymą pradėjus kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 7 paras nuo simptomų pradžios.	Kasdien 3 paras, gydymą pradėjus kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 7 paras nuo simptomų pradžios.	Netaikoma.

Iš miltelių ir sterilaus injekcinio vandens reikia aseptinėmis sąlygomis paruošti koncentratą, kurį paskui reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. Praskiestą tirpalą lašinkite iškart.

Prieš pradėdamas gydymą ir pagal klinikinį poreikį gydymo metu būtina tikrinti visų pacientų kepenų, inkstų veiklą ir protrombino laiką (PL).

Infuzijos metu ir po jos stebėkite, ar pacientui neatsiranda šalutinis poveikis. Kaip pranešti apie šalutinį poveikį, aprašyta toliau.

Miltelių tirpalo ruošimas

Kiekvieno vienkartinio flakono miltelius reikia ištirpinti, o po to praskiesti aseptinėmis sąlygomis.

- Įleiskite 19 ml sterilus injekcinio vandens į flakoną, kiekvienam flakonui naudodami tinkamo dydžio švirkštą ir adatą. Taip gausite 5 mg/ml remdesiviro tirpalą.
 - Išmeskite flakoną, jei vakuumas neįtraukia sterilus vandens į flakoną.
- Naudokite tik **sterilų injekcinį vandenį**, kad ištirpintumėte remdesiviro miltelius.
- Nedelsdami 30 sekundžių purtykite flakoną.
- Leiskite flakono turiniui 2–3 minutes nusistovėti. Turite gauti skaidrų tirpalą.
- Jei flakono turinys nevisiškai ištirpęs, flakoną dar kartą papurtykite 30 sekundžių ir leiskite turiniui nusistovėti 2–3 minutes. Jei reikia, kartokite šią procedūrą, kol flakono turinys visiškai ištirps.
- Apžiūrėkite flakoną ir įsitikinkite, kad talpyklės dangtelis yra be defektų.
- Tirpalą galima vartoti tik tada, jei jis yra skaidrus ir be dalelių.
- Paruošę iškart praskieskite.

Praskieskite koncentratą natrio chlorido tirpalu

Paruoštą Veklury koncentratą aseptinėmis sąlygomis reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Skiedimo nurodymai suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg

Remdamiesi 3 lentele nustatykite, kiek 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo reikia ištraukti iš infuzijos maišelio.

3 lentelė. Skiedimo nurodymai

Dozė	Kokio dydžio infuzijos maišelių naudoti	Kiek natrio chlorido tirpalo ištraukti iš infuzijos maišelio ir išmesti	Paruošto Veklury koncentrato tūris
200 mg (2 flakonai)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flakonas)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Pastaba: 100 ml infuzija turi būti skiriama tik pacientams, kuriems skysčiai yra smarkiai ribojami.

- Ištraukite ir išmeskite reikiamą natrio chlorido tirpalo tūrį iš infuzijos maišelio, naudodami tinkamo dydžio švirkštą ir adatą. Žr. 3 lentelę.
- Ištraukite reikiamą paruošto Veklury koncentrato tūrį iš flakono, naudodami tinkamo dydžio švirkštą. Žr. 3 lentelę.
- Perkelkite paruoštą Veklury koncentratą į infuzijos maišelį.
- 20 kartų atsargiai apverskite maišelį, kad jame esantis tirpalas susimaišytų. Nekratykite.
- Praskiestą tirpalą leiskite iškart arba kiek įmanoma greičiau po paruošimo. Praskiestas tirpalas yra stabilus 24 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba 48 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Skiedimo nurodymai ne jaunesniems kaip 4 savaičių ir ne mažiau kaip 3 kg, bet ne daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikų populiacijos pacientams

- Toliau praskieskite 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesiviro koncentratą 0,9 % natrio chloridu, kad gautumėte fiksuotos 1,25 mg/ml koncentracijos tirpalą.
- Bendrasis infuzijai reikalingas 1,25 mg/ml remdesiviro tirpalo tūris skaičiuojamas pagal vaikams skirtą dozavimo režimą: 5 mg/kg įsotinamajai dozei ir 2,5 mg/kg kiekvienai palaikomajai dozei.
- Dozuojant vaikams reikia naudoti mažus 0,9 % natrio chlorido infuzijos maišelius (pvz., 25, 50 arba 100 ml) arba tinkamo dydžio švirkštą. Rekomenduojama dozė suleidžiama infuzijos būdu į veną, bendras tūris priklauso nuo dozės, kurios reikia 1,25 mg/ml remdesiviro tikslinei koncentracijai gauti.
- Jeigu tūris < 50 ml, jam suleisti galima naudoti švirkštą.

Atlikite infuziją

- Šį vaistinį preparatą reikia vartoti tokiomis sąlygomis, kuriomis įmanoma gydyti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją.
- Praskiestą tirpalą sulašinkite per 30–120 minučių 4 arba 5 lentelėse nurodytu greičiu.
- Infuzijai pasibaigus, praplaukite bent 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- Praskiesto tirpalo negalima leisti tuo pačiu metu su kitais vaistais per tą patį intraveninį kateterį. Veklury suderinamumas su intraveniniais tirpalais ir vaistiniais preparatais, kitais nei natrio chloridas, nežinomas.

4 lentelė. Infuzijos greitis suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems 40 kg arba daugiau

Infuzijos maišelio tūris	Infuzijos trukmė	Infuzijos greitis
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.

5 lentelė. Infuzijos greitis ne jaunesniems kaip 4 savaičių ir ne mažiau kaip 3 kg, bet ne daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikų populiacijos pacientams

Infuzijos maišelio tūris	Infuzijos trukmė	Infuzijos greitis ^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 Infuzijos greitį galima pritaikyti, atsižvelgiant į bendrąjį tūrį, kurį reikia skirti infuzijos būdu.

Stebėkite ir praneškite apie šalutinį poveikį

- Infuzijos metu ir po jos stebėkite, ar pacientui neatsiranda šalutinis poveikis, laikydamiesi vietinės medicinos praktikos.
- Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Saugiai laikykite Veklury

- **Prieš vartojimą** šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Ant flakonų ir dėžučių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Veklury milteliai yra balti, balkšvi arba geltoni. Spalva neturi įtakos preparato stabilumui.
- **Paruošus koncentratą**, Veklury reikia iškart praskiesti.
- **Praskiedus**, Veklury būtina iškart vartoti. Jeigu reikia, praskiesto tirpalo maišelius galima iki 24 valandų laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba iki 48 valandų šaldytuve (2 °C – 8 °C). Tarp skiedimo ir sulašinimo negali būti daugiau kaip 48 valandos.

Nesuvartotų Veklury miltelių, paruošto tirpalo arba praskiesto tirpalo negalima vartoti pakartotinai arba pasilikti.

Informacija kitomis kalbomis

- Norėdami gauti informaciją kitomis kalbomis, nuskaitykite toliau pateiktą kodą mobiliuoju įrenginiu.

Įtraukti QR kodą www.veklury.eu

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas