

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Veklury 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg remdesivīra (*remdesivir*). Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 5 mg/ml remdesivīra šķīduma.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 3 g betadexa sulfobutilētera nātrija sāls.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).  
Balts vai pelēcīgs, vai dzeltens pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Veklury ir paredzēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai:

- pieaugušajiem un pediatriem pacientiem (vismaz 4 nedēļas veci un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg) ar pneimoniju, kuriem nepieciešama papildu skābekļa pievade (zemas vai augstas plūsmas skābekļa terapija vai cita neinvazīva plaušu ventilācija ārstēšanas sākumā);
- pieaugušajiem un pediatriem pacientiem (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa pievade un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pacienti, kuri saņem remdesivīru, ir jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuri saņem remdesivīru ambulatori, ir jānovēro saskaņā ar vietējo medicīnisko praksi. Lietot zāles apstākļos, kur ir iespējams sniegt ārstēšanu smagos paaugstinātas jutības reakciju, tostarp anafilakses, gadījumos.

## Devas

**1. tabula. Ieteicamā deva pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem**

	Ievada intravenozas infūzijas veidā		
	Pieaugušie	Pediatriksie pacienti (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)	Pediatriksie pacienti no vismaz 4 nedēļu vecuma (ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)
<b>1. diena (vienreizēja piesātinošā deva)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>2. diena un turpmāk (vienu reizi dienā)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**2. tabula. Terapijas ilgums**

	Pieaugušie	Pediatriksie pacienti (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)	Pediatriksie pacienti no vismaz 4 nedēļu vecuma (ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)
Pacienti ar <b>pneimoniju, kuriem nepieciešams papildu skābeklis</b>	Katru dienu vismaz 5 dienas, bet ne ilgāk par 10 dienām.	Katru dienu vismaz 5 dienas, bet ne ilgāk par 10 dienām.	Katru dienu, kopā līdz 10 dienām.
Pacienti, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa pievade un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks	Katru dienu 3 dienas, sākot pēc iespējas agrāk pēc COVID-19 diagnozes noteikšanas un 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.	Katru dienu 3 dienas, sākot pēc iespējas agrāk pēc COVID-19 diagnozes noteikšanas un 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.	Nav piemērojams.

## Īpašās pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Remdesivīra devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Remdesivīra farmakokinētika nav izvērtēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacienti ar aGFĀ  $\geq 30$  ml/min ir saņēmuši remdesivīra terapiju COVID-19 ārstēšanai bez remdesivīra devu pielāgošanas. Remdesivīru nedrīkst lietot pacientiem ar aGFĀ  $< 30$  ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Remdesivīra farmakokinētika nav izvērtēta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Nav zināms, vai devas pielāgošana ir piemērota pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Pediatrikā populācija*

Remdesivīra drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 4 nedēļām un kuru ķermeņa masa ir mazāka par 3 kg līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### *Cilvēki ar imūnās sistēmas nomākumu*

Remdesivīra drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu vēl nav noteikta. Ir pieejami tikai ierobežoti dati (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Remdesivīrs ir paredzēts intravenozai infūzijai pēc sagatavošanas un tālākas atšķaidīšanas.

To nedrīkst ievadīt intramuskulāras (i.m.) injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms to lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **3. tabula. Ieteicamais infūzijas ievadīšanas ātrums – sagatavotajam un atšķaidītajam remdesivīra pulverim infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg**

Infūzijas maisa tilpums	Infūzijas laiks	Infūzijas ātrums
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. tabula. Ieteicamais infūzijas ievadīšanas ātrums – sagatavotajam un atšķaidītajam remdesivīra pulverim infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai pediatriem pacientiem no vismaz 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg**

Infūzijas maisa tilpums	Infūzijas laiks	Infūzijas ātrums <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 Infūzijas ātrumu var pielāgot, pamatojoties uz kopējo infūzijas tilpumu.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Paaugstināta jutība, tostarp ar infūziju saistīta, un anafilaktiskas reakcijas

Remdesivīra ievadīšanas laikā un pēc tam novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot ar infūziju saistītas, un anafilaktiskas reakcijas. Iespējamās pazīmes un simptomi ietver hipotensiju, hipertensiju, tahikardiju, bradikardiju, hipoksiju, drudzi, aizdusu, sēkšanu, angioedēmu, izsitumus, sliktu dūšu, vemšanu, svīšanu un drebuļus. Var apsvērt mazāku infūzijas ātrumu ar maksimālo infūzijas laiku līdz 120 minūtēm, lai potenciāli novērstu šīs pazīmes un simptomus. Pacienti jāuzrauga atbilstoši klīniskajām prasībām, lai noteiktu, vai remdesivīra ievadīšanas laikā vai pēc tās nerodas paaugstinātas jutības reakcijas. Pacienti, kuri saņem remdesivīru ambulatori, pēc zāļu ievadīšanas ir jānovēro saskaņā ar vietējo medicīnisko praksi. Ja rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomi, nekavējoties jāpārtrauc remdesivīra ievadīšana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

## Paaugstināts transamināžu līmenis

Remdesivīra klīniskajos pētījumos, tostarp ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar COVID-19, tika novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās. Pirms remdesivīra lietošanas visiem pacientiem jānovērtē aknu darbība, un remdesivīra lietošanas laikā tie jāuzrauga klīniski atbilstošā veidā. Klīniskie pētījumi ar remdesivīru nav veikti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem remdesivīru drīkst lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

- Remdesivīra ievadīšanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem sākumstāvoklī alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis ir  $\geq 5$  reizes virs normas augšējās robežas.
- Remdesivīra lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem:
  - ārstēšanas laikā ar remdesivīru ALAT  $\geq 5$  reizes pārsniedz normas augšējo robežu. To var atsākt, ja ALAT ir  $< 5$  reizes virs normas augšējās robežas;
  - vai novēro ALAT līmeņa paaugstināšanos, ko papildina aknu iekaisuma pazīmes vai simptomi, vai ir paaugstināts konjugētā bilirubīna, sārmainās fosfatāzes līmenis vai starptautiskais standartizētais koeficients (*International normalised ratio* – INR) (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

## Nieru darbības traucējumi

Pētījumos ar žurkām un pērtiķiem novēroja smagu nieru toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs nieru toksicitātes mehānisms nav pilnībā izprasts. Nevar izslēgt tā nozīmīgumu cilvēkiem.

Pirms remdesivīra terapijas sākšanas un tās laikā visiem pacientiem klīniski atbilstošā veidā ir jānosaka aGFĀ. Remdesivīru nedrīkst lietot pacientiem ar aGFĀ  $< 30$  ml/min.

## Pazeminātas pretvīrusu aktivitātes risks, lietojot vienlaicīgi ar hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu

Remdesivīra un hlorohīna fosfāta vai hidroksihlorohīna sulfāta vienlaicīga lietošana nav ieteicama, pamatojoties uz *in vitro* datiem, kas parāda hlorohīna antagonistisko iedarbību uz remdesivīra intracelulāro metabolisma aktivizēšanu un pretvīrusu aktivitāti (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Pacienti ar imūnās sistēmas nomākumu

Nav skaidrs, vai ārstēšanas ilgums trīs dienas ir pietiekams, lai no vīrusa atbrīvotos pacienti ar imūnās sistēmas nomākumu, kuriem vīrusa izdalīšanās ir ilgstoša. Pastāv potenciāls rezistences attīstības risks. Ir pieejami tikai ierobežoti dati.

## Palīgvielas

Veklury satur betadexa sulfobutilētera nātrija sāli, kas tiek izvadīts caur nierēm un uzkrājas pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, un tas var negatīvi ietekmēt nieru darbību. Tāpēc Veklury nedrīkst lietot pacientiem ar aGFĀ  $< 30$  ml/min. (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

Tā kā *in vitro* novērots antagonisms, remdesivīra lietošana vienlaicīgi ar hlorohīna fosfātu vai hidroksihlorohīna sulfātu nav ieteicama.

## Farmakokinētiskā mijiedarbība

### Citu zāļu ietekme uz remdesivīru

*In vitro* remdesivīrs ir zāļu metabolizējošā enzīma CYP3A4 substrāts, kā arī organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1) un P-glikoproteīna (P-gp) transportvielu substrāts. GS-704277 (remdesivīra metabolīts) ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāts.

Ar remdesivīru tika veikts zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījums. 5. tabulā ir norādīta pētīto zāļu farmakokinētiskā ietekme uz remdesivīru un metabolītiem GS-704277 un GS-441524.

### 5. tabula. Citu zāļu ietekme uz remdesivīru un metabolītiem GS-704277 un GS-441524

Vienlaicīgi lietotās zāles Deva (mg)	Mijiedarbība Ģeometriskā vidējā izmaiņa (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Ciklosporīns 400 vienreizēja deva	remdesivīrs: $C_{max}$ ↑49% $AUC_{inf}$ ↑89% GS-704277: $C_{max}$ ↑151% $AUC_{inf}$ ↑197% GS-441524: $C_{max}$ ↑17% $AUC_{inf}$ ↔ Lietojot remdesivīru vienlaicīgi ar OATP1B1/1B3 un/vai P-gp inhibitoriem, mijiedarbība nav sagaidāma.	Remdesivīra devas pielāgošana nav nepieciešama, ja to lieto vienlaicīgi ar OATP1B1 un OATP1B3 inhibitoriem.
Karbamazepīns 300 divas reizes dienā	remdesivīrs: $C_{max}$ ↓13% $AUC_{inf}$ ↓8% GS-704277: $C_{max}$ ↔ $AUC_{inf}$ ↔ GS-441524: $C_{max}$ ↔ $AUC_{inf}$ ↓17% Lietojot remdesivīru vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem vai CYP3A4 inhibitoriem, mijiedarbība nav sagaidāma.	Remdesivīra devas pielāgošana nav nepieciešama, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem.

PIEZĪME. Mijiedarbības pētījumi veikti ar veselīgiem brīvprātīgajiem.

### Remdesivīra ietekme uz citām zālēm

*In vitro* remdesivīrs ir CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitors. Kamēr nav pieejami attiecīgi klīniskie dati, šo enzīmu un/vai transportvielu jutīgu substrātu vienlaicīga lietošana ir jāapsver ar piesardzību. Remdesivīrs inducēja CYP1A2 un potenciāli CYP3A4 *in vitro*. Remdesivīra vienlaicīga lietošana ar CYP1A2 vai CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu var izraisīt to efektivitātes samazināšanos.

Deksametazons ir CYP3A4 substrāts un, lai arī remdesivīrs inhibē CYP3A4 sakarā ar remdesivīra ātro klīrensu pēc i.v. ievadīšanas, maz ticams, ka remdesivīrs būtiski ietekmēs deksametazona iedarbību.

## 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

### Grūtniecība

Dati par remdesivīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti, ņemot vērā remdesivīra galvenā metabolīta iedarbību, kura aptuveni atbilda terapeitiskajai iedarbībai uz cilvēku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Remdesivīru nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sieviešu klīniskais stāvoklis to neprasa.

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai remdesivīrs izdalās cilvēka pienā un kā tas ietekmē ar krūti barotu zīdaiņi, vai kā tas ietekmē piena veidošanos.

Pētījumos ar dzīvniekiem nukleozīdu analogs metabolīts GS-441524 ir atklāts to zīdošu žurku mazuļu asinīs, kuru mātēm dots remdesivīrs. Tādēļ var pieņemt, ka remdesivīrs un/vai metabolīti izdalās zīdošu dzīvnieku pienā.

Sakarā ar iespējamo vīrusu pārnesšanu uz SARS-CoV-2-negatīviem zīdaiņiem un zāļu negatīvo reakciju zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, jāpieņem lēmums par barošanas ar krūti pārtraukšanu vai remdesivīra terapijas pārtraukšanu vai neizmantošanu, ņemot vērā bērna ieguvumu no barošanas ar krūti un sievietes ieguvumu no ārstēšanas.

## Fertilitāte

Dati cilvēkiem par remdesivīra ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Žurku tēviņiem ārstēšana ar remdesivīru neietekmēja pārošanos vai auglību. Tomēr žurku mātītēm tika novērota auglības pasliktināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ir paredzams, ka remdesivīrs neietekmēs vai nenozīmīgi ietekmēs šīs spējas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Veseliem brīvprātīgajiem visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija transamināžu līmeņa paaugstināšanās (14%). Pacientiem ar COVID-19 visbiežāk novēroja sliktu dūšu (4%).

#### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

6. tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc orgānu sistēmas klases un biežuma secībā. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

#### **6. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā**

<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Reti	paaugstināta jutība
Nav zināmi	anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	galvassāpes
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Nav zināmi	sinusa bradikardija*
<i>Kunģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	slikta dūša
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	paaugstināts transamināžu līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	izsitumi
<i>Izmeklējumi</i>	
Ļoti bieži	pagarināts protrombīna laiks
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	
Reti	ar infūziju saistītā reakcija

\*Ziņots pēcreģistrācijas periodā; parasti normalizējas 4 dienu laikā pēc pēdējās remdesivīra devas lietošanas, un papildu pasākumi nav nepieciešami.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Paaugstināts transamināžu līmenis*

Pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem novēroja 1. pakāpes (10%) vai 2. pakāpes (4%) ALAT, aspartāta aminotransferāzes (ASAT) vai abu līmeņa paaugstināšanos pētāmām personām, kuras saņēma remdesivīru. Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar COVID-19 (NIAID ACTT-1) attiecīgi 33% un 32% pacientu, kas saņēma remdesivīru, novēroja jebkādas pakāpes ( $\geq 1,25 \times$  normas augšējā robeža (NAR)) ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanos laboratorijas testu rezultātos salīdzinājumā ar attiecīgi 44% un 43% pacientu, kas saņēma placebo. Attiecīgi 6% un 3% pacientu, kas saņēma remdesivīru, novēroja  $\geq 3$ . pakāpes ( $\geq 5,0 \times$  NAR) ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanos laboratorijas testu rezultātos salīdzinājumā ar attiecīgi 8% un 6% pacientu, kas saņēma placebo. Randomizētā, atklātā, daudzcentru klīniskajā pētījumā (pētījums GS-US-540-5773) hospitalizētiem pacientiem ar smagu COVID-19 slimību, kuri tika randomizēti saņemt remdesivīru 5 (n=200) vai 10 dienas (n=197), novēroja dažādas pakāpes laboratoriskās novirzes paaugstināta ASAT un ALAT līmeņa veidā attiecīgi 40% un 42% pacientu, kuri saņēma remdesivīru. Paaugstināta ASAT un paaugstināta ALAT līmeņa  $\geq 3$  laboratoriskās novirzes novēroja 7% pacientu, kuri saņēma remdesivīru. Randomizētā, atklātā, daudzcentru klīniskajā pētījumā (pētījums GS-US-540-5774) hospitalizētiem pacientiem ar vidēji smagu COVID-19 slimību, kuri tika randomizēti saņemt remdesivīru 5 (n=191) vai 10 dienas (n=193), salīdzinot ar parasto aprūpi (n=200), dažādas pakāpes laboratoriskās novirzes no normas paaugstināta ASAT līmeņa un ALAT līmeņa veidā novēroja attiecīgi 32% un 33% pacientu, kuri saņēma remdesivīru, un attiecīgi 33% un 39% pacientu, kuri saņēma parasto aprūpi.  $\geq 3$  pakāpes paaugstināta ASAT un paaugstināta ALAT līmeņa laboratoriskās novirzes novēroja attiecīgi 2% un 3% pacientu, kuri attiecīgi saņēma remdesivīru, bet 6% un 8% - parasto aprūpi.

### *Pagarināts protrombīna laiks*

Klīniskajā pētījumā (NIAID ACTT-1) COVID-19 pacientiem pagarināta protrombīna laika vai INR (galvenokārt 1. un 2. pakāpes) biežums bija lielāks pacientiem, kas saņēma remdesivīru, salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo. Netika novērota nekāda atšķirība asiņošanas notikumos abās grupās. Protrombīna laiks ir jāuzrauga, klīniski atbilstošā veidā saņemot remdesivīru. Pētījumā GS-US-540-9012 pagarināta protrombīna laika vai palielināta INR sastopamība bija līdzīga pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru, salīdzinot ar placebo.

### *Pediātriskā populācija*

Remdesivīra drošuma novērtējums bērniem ar COVID-19 no 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg ir balstīts uz datiem no 2./3. fāzes atklāta klīniskā pētījuma (pētījums GS-US-540-5823), kurā tika iekļauti 53 pacienti, kuri tika ārstēti ar remdesivīru (skatīt 5.1. apakšpunktu). Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda tām, kas klīniskajos pētījumos tika novērotas, lietojot remdesivīru pieaugušajiem.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.**

## **4.9. Pārdozēšana**

Remdesivīra pārdozēšanas ārstēšanai ir jāietver vispārīgi atbalstoši līdzekļi, ieskaitot vitālo pazīmju novērošanu un klīniskā stāvokļa novērošanu. Remdesivīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, tiešās darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AB16

#### Darbības mehānisms

Remdesivīrs ir adenoziņa nukleotīda priekšzāles, kas saimniekšūnās metabolizējas, veidojot farmakoloģiski aktīvo nukleozīda trifosfāta metabolīta formu. Remdesivīra trifosfāts darbojas kā adenoziņa trifosfāta (ATF) analogs un konkurē ar dabisko ATF substrātu iekļaušanai jaunradītajās RNS ķēdēs, ko veic SARS-CoV-2 RNS atkarīgā RNS polimerāze, kā rezultātā vīrusa RNS replikācijas laikā ķēdes terminācija tiek aizkavēta. Kā papildu mehānisms remdesivīra trifosfāts var arī inhibēt vīrusu RNS sintēzi pēc tam, kad tas iekļauts vīrusu RNS veidnē, nolasot ar vīrusa polimerāzi, kas var notikt lielākas nukleotīdu koncentrācijas gadījumā. Kad remdesivīra nukleotīds ir iekļauts vīrusa RNS veidnē, papildu dabisko nukleotīdu iekļaušanas efektivitāte ir traucēta, tādējādi inhibējot vīrusu RNS sintēzi.

#### Pretvīrusu aktivitāte

Remdesivīrs uzrādīja *in vitro* aktivitāti pret SARS-CoV-2 klīnisko izolātu cilvēka elpceļu epitēlija primārajās šūnās ar 50% efektīvo koncentrāciju ( $EC_{50}$ ) 9,9 nM 48 stundas pēc lietošanas. Remdesivīrs inhibēja SARS-CoV-2 replikāciju pastāvīgajās cilvēka elpceļu epitēlija šūnu līnijās Calu-3 un A549-hACE2 ar  $EC_{50}$  vērtību attiecīgi 280 nM pēc 72 iedarbības stundām un 115 nM pēc 48 iedarbības stundām. Remdesivīra  $EC_{50}$  vērtības pret SARS-CoV-2 Vero šūnās bija 137 nM 24 stundas pēc lietošanas un 750 nM - 48 stundas pēc lietošanas.

Remdesivīra pretvīrusu aktivitāti antagonizēja hlorohīna fosfāts atkarībā no devas, kad abas zāles tika inkubētas klīniski nozīmīgā koncentrācijā HEp-2 šūnās, kas inficētas ar elpošanas ceļu sincitiālo vīrusu. Augstākas remdesivīra  $EC_{50}$  vērtības tika novērotas, palielinoties hlorohīna fosfāta koncentrācijai. Palielinoties hlorohīna fosfāta koncentrācijai, samazinājās remdesivīra trifosfāta veidošanās A549-hACE2, HEp-2 un normālās cilvēka bronhu epitēlija šūnās.

Balstoties uz *in vitro* testēšanu, remdesivīrs saglabāja līdzīgu pretvīrusu aktivitāti (izmaiņas < 2,5 reizes) pret SARS-CoV-2 variantu klīniskajiem izolātiem ar P323L substitūciju vīrusa polimerāzē, tostarp alfa (B.1.1.7), bēta (B.1.351), gamma (P.1), epsilon (B.1.429), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37), jota (B.1.526) un zēta (P.2) variantu, salīdzinot ar iepriekšējo SARS-CoV-2 līniju (A līnija) izolātiem. Remdesivīrs saglabāja pretvīrusu aktivitāti arī pret delta (B.1.617.2) un omikrona (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 un BA.5) variantu klīniskajiem izolātiem (izmaiņas < 0,7 reizes), salīdzinot ar SARS-CoV-2 A līnijas izolātiem. Remdesivīra pretvīrusu aktivitāte pret SARS-CoV-2 variantiem ir parādīta 7. tabulā.

**7. tabula. Remdesivīra pretvīrusu aktivitāte pret SARS-CoV-2 variantu klīniskajiem izolātiem**

SARS-CoV-2 līnija	Valsts, kurā pirmo reizi identificēts	PVO nomenklatūra	Galvenās substitūcijas	Remdesivīra $EC_{50}$ (nM)	Izmaiņas jutībā (reizes)	Izmaiņas jutībā
A	ASV	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Apvienotā Karaliste	alfa	P323L	192	1,58	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
B.1.351	Dienvīdāfrika	bēta	P323L	141	1,19	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
P.1	Brazīlija	gamma	P323L	97	0,82	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
B.1.617.2	Indija	delta	P323L, G671S	70	0,59	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
B.1.429	ASV	epsilon	P323L	210	1,94	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
P.2	Brazīlija	zēta	P323L	151	1,17	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
B.1.526	ASV	jota	P323L	258	2,33	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
B.1.617.1	Indija	kappa	P323L	77	0,63	Bez izmaiņām <sup>a</sup>

SARS-CoV-2 līnija	Valsts, kurā pirmo reizi identificēts	PVO nomenklatūra	Galvenās substitūcijas	Remdesivīra EC <sub>50</sub> (nM)	Izmaiņas jutībā (reizes)	Izmaiņas jutībā
C.37	Peru	lambda	P323L	175	1,37	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
B.1.1.529	Dienvīdāfrika	omikrons	P323L	44	0,45	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
BA.1			P323L	25	0,23	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
BA.2			P323L	33	0,20	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
BA.2.12.1			P323L	25	0,15	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
BA.4			P323L	106	0,66	Bez izmaiņām <sup>a</sup>
BA.5						

a Izmaiņas (reizes): < 2,5 nav nozīmīgas. Neviena variācija neuzrāda jutības samazināšanos.

## Rezistence

### Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā bija atlasīti SARS-CoV-2 izolāti ar samazinātu jutību pret remdesivīru. Vienā atlasē ar GS-441524, remdesivīra sākuma nukleozīdu, radās vīrusu kopas ar aminoskābju substitūciju kombināciju ekspresijām vietās V166A, N198S, S759A, V792I, C799F un C799R vīrusa RNS polimerāzē, kas atkarīga no RNS, kas radīja EC<sub>50</sub> palielinājumu no 2,7 līdz 10,4 reizēm. Individuāli ievadot pirmatnējā tipa rekombinantajā vīrusā ar vietas mērķētu mutāģenēzi, tika novērota 1,7 līdz 3,5 reizes samazināta jutība pret remdesivīru. Otrā atlasē ar remdesivīru, kurā izmantoja SARS-CoV-2 izolātu, kas satur P323L substitūciju vīrusa polimerāzē, radās viena aminoskābes substitūcija vietā V166L. Rekombinantie vīrusi ar substitūcijām tikai P323L vai kopā P323L+V166L uzrādīja attiecīgi 1,3 un 1,5 reizes lielas izmaiņas jutībā pret remdesivīru.

Remdesivīra šūnu kultūras rezistences profilēšana, izmantojot grauzēju CoV peļu hepatīta vīrusu, identificēja divas substitūcijas (F476L un V553L) vīrusa RNS atkarīgās RNS polimerāzes aminoskābēs, kas saglabātas visos CoV, kuras piešķir 5,6 reizes mazāku jutību pret remdesivīru. Mutantie vīrusi uzrādīja samazinātu vīrusa dzīvotspēju šūnu kultūrā, savukārt atbilstošo substitūciju (F480L un V557L) ievadīšana SARS-CoV radīja 6 reizes mazāku jutību pret remdesivīru šūnu kultūrā un novājinātu SARS-CoV patogēnēzi peļu modelī. Individuāli ievadot attiecīgās substitūcijas vietās F480L un V557L SARS-CoV-2 rekombinantajā vīrusā, katra no tām 2 reizes samazināja jutību pret remdesivīru.

### Klīniskajos pētījumos

Pētījumā NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776) 61 pacientam, par kuriem bija pieejami sākumstāvokļa un pēcsākumstāvokļa sekvencēšanas dati, vīrusa RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūciju biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar Veklury, salīdzinājumā ar placebo bija līdzīgs. Diviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Veklury, tika novērotas RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcijas, kas iepriekš bija identificētas rezistences atlasēs eksperimentos (V792I vai C799F) un saistītas ar nelielām remdesivīra jutības izmaiņām (≤ 3,4 reizes). Neviena cita RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcija, kuru novēroja ar Veklury ārstētajiem pacientiem, nebija saistīta ar rezistenci pret remdesivīru.

Pētījumā GS-US-540-9012 244 pacientiem, par kuriem bija pieejami sākumstāvokļa un pēcsākumstāvokļa sekvencēšanas dati, vīrusa RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūciju biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar Veklury, salīdzinājumā ar placebo bija līdzīgs. Vienam pacientam, kurš tika ārstēts ar Veklury, tika novērota viena RNS atkarīgās RNS polimerāzes (A376V) substitūcija, kas tika saistīta ar remdesivīra jutības samazināšanos *in vitro* (12,6 reizes). Neviena cita RNS atkarīgās RNS polimerāzes vai citu replikācijas un transkripcijas kompleksa proteīnu substitūcija, kuru novēroja ar Veklury ārstētajiem pacientiem, nebija saistīta ar rezistenci pret remdesivīru.

Pētījumā GS-US-540-5823 pacientiem, par kuriem bija pieejami sākumstāvokļa un pēcsākumstāvokļa sekvencēšanas dati, vīrusa RNS atkarīgās RNS polimerāzes (A656P un G670V) substitūcijas tika novērotas vienam no 23 pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru. Novērotās substitūcijas nav bijušas saistītas ar rezistenci pret remdesivīru.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### *Klīniskie pētījumi pacientiem ar COVID-19*

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

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā izvērtēja remdesivīra 200 mg devu vienu reizi dienā 1. dienā, kam sekoja remdesivīra 100 mg deva vienu reizi dienā 9 dienas (pavisam līdz 10 dienas ilga intravenoza terapija), hospitalizētiem pieaugušiem pacientiem ar COVID-19 un pierādījumiem par slimību apakšējos elpceļos. Pētījumā iekļāva 1062 hospitalizētus pacientus: 159 (15%) pacientus ar vieglu/vidēji smagu slimības gaitu (15% abās ārstēšanas grupās) un 903 pacientus (85%) ar smagu slimības gaitu (85% abās ārstēšanas grupās). Vieglu/vidēji smaga slimība tika definēta kā  $SpO_2 > 94\%$  un elpošanas biežums  $< 24$  ieelpas/min., bez papildu skābekļa pievades; un smaga slimība tika definēta kā  $SpO_2 \leq 94\%$ , elpojot telpā esošo gaisu, elpošanas ātrums  $\geq 24$  ieelpas/min., vai nepieciešama papildu skābekļa pievade vai mehāniska plaušu ventilācija. Kopā 285 pacientiem (26,8%) ( $n = 131$  saņēma remdesivīru) veica mehānisku plaušu ventilāciju/ārpusķermeņa membrānas oksigenāciju (*extracorporeal membrane oxygenation-ECMO*). Pacientus randomizēja attiecībā 1:1, stratificējot pēc slimības smaguma iekļaušanas brīdī, remdesivīra ( $n=541$ ) vai placebo ( $n=522$ ) saņemšanai, nodrošinot standarta aprūpi.

Sākmstāvoklī vidējais vecums bija 59 gadi, un 36% bija 65 gadus veci vai vecāki. 64% bija vīrieši, 53% bija baltie, 21% bija melnādainie un 13% bija aziāti. Visbiežākās blakusslimības bija hipertensija (51%), aptaukošanās (45%) un 2. tipa cukura diabēts (31%), blakusslimību sadalījums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

Aptuveni 38,4% (208/541) pacientu saņēma 10 dienu ārstēšanas kursu ar remdesivīru.

Primārais klīniskais mērķa kritērijs bija laiks līdz atveseļošanās brīdim 29 dienu laikā pēc randomizācijas, ko definēja kā izrakstīšanu no slimnīcas (ar vai bez aktivitāšu ierobežojumiem un ar vai bez papildu skābekļa pievades mājas apstākļos) vai hospitalizāciju, bet bez vajadzības pēc papildu skābekļa pievades un turpmākas pastāvīgas medicīniskās aprūpes. Mediānais laiks līdz atveseļošanās brīdim bija 10 dienas remdesivīra grupā, salīdzinot ar 15 dienām placebo grupā (atveseļošanās ātruma koeficients 1,29 [95% TI: 1,12–1,49];  $p < 0,001$ ).

Netika novērotas atšķirības atveseļošanās laikā to pacientu grupā, kam, uzsākot dalību pētījumā, bija viegla līdz vidēji smaga slimības gaita ( $n = 159$ ). Vidējais laiks līdz atveseļošanās brīdim bija 5 dienas remdesivīra grupā un 7 dienas placebo grupā (atveseļošanās koeficients 1,10 [95% TI no 0,8 līdz 1,53]); uzlabojuma varbūtība, nosakot ar kārtas skaitļiem, 15. dienā remdesivīra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija šāda: varbūtības koeficients 1,2 [95% TI no 0,7 līdz 2,2,  $p = 0,562$ ].

Pacientiem ar smagu slimības gaitu, uzsākot dalību pētījumā, ( $n = 903$ ) vidējais laiks līdz atveseļošanās brīdim bija 12 dienas remdesivīra grupā salīdzinājumā ar 19 dienām placebo grupā (atveseļošanās koeficients 1,34 [95% TI no 1,14 līdz 1,58],  $p < 0,001$ ); uzlabojuma varbūtība, nosakot ar kārtas skaitļiem, 15. dienā remdesivīra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija šāda: varbūtības koeficients 1,6 [95% TI no 1,3 līdz 2,0].

Kopumā uzlabojuma iespējamība, nosakot ar kārtas skaitļiem, 15. dienā remdesivīra grupā bija lielāka nekā placebo grupā (varbūtības koeficients 1,6 [95% TI no 1,3 līdz 1,9],  $p < 0,001$ ).

Mirstība kopējā populācijā līdz 29. dienai bija 11,6% remdesivīra grupā, salīdzinot ar 15,4% placebo grupā (riska attiecība 0,73; [95% TI 0,52 līdz 1,03];  $p=0,07$ ). *Post-hoc* 29 dienu mirstības analīze pēc kārtas skalas ir sniegta 8. tabulā.

**8. tabula. 29 dienu mirstības rezultāti pēc kārtas skalas<sup>a</sup> sākumstāvoklī – pētījumā NIAID ACTT-1**

	Kārtas rādītājs sākumstāvoklī			
	5		6	
	Nepieciešama zemas plūsmas skābekļa terapija		Nepieciešama augstas plūsmas skābekļa terapija vai neinvazīva mehāniska plaušu ventilācija	
	Remdesivīrs (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivīrs (N=95)	Placebo (N=98)
<b>29 dienu mirstība</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Riska attiecība<sup>b</sup> (95% TI)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Nav iepriekš noteikta analīze.

b Riska attiecība sākumstāvokļa kārtas rezultātu apakšgrupām aprēķināta pēc nestratificētiem Koksas proporcionālā riska modeļiem.

Pētījums GS-US-540-5773 pacientiem ar smagu Covid-19

Randomizēts, atklāts, daudzcentru klīniskais pētījums (pētījums 5773) vismaz 12 gadus veciem pacientiem ar apstiprinātu SARS-CoV-2 infekciju, skābekļa piesātinājumu, kas ir  $\leq 94\%$ , elpojot istabas gaisu, un radioloģiskiem pierādījumiem par pneimoniju, salīdzinot 200 pacientus, kas saņēma remdesivīru 5 dienas, ar 197 pacientiem, kas saņēma remdesivīru 10 dienas. Visi pacienti saņēma 200 mg remdesivīra 1. dienā un 100 mg šo zāļu vienu reizi dienā visās pārējās dienās. Pacientiem tika sniegta standarta aprūpe. Primārais mērķa kritērijs bija klīniskais statuss 14. dienā, novērtējot pēc 7 punktu kārtas skaitļu skalas, sākot no izrakstīšanās no slimnīcas līdz pieaugošam skābekļa un plaušu ventilēšanas atbalstam, līdz nāvei.

Uzlabojuma izredzes 14. dienā pacientiem, kas randomizēti 10 dienu remdesivīra kursam, salīdzinājumā ar pacientiem, kas randomizēti 5 dienu remdesivīra kursam, bija 0,67 (izredžu attiecība) [95% TI no 0,46 līdz 0,98]. Šajā pētījumā tika novērota statistiski nozīmīga nelīdzsvarotība sākuma klīniskā stāvokļa rādītājos. Pēc korekcijas, lai ņemtu vērā grupu sākotnējās atšķirības, uzlabojuma izredzes 14. dienā bija 0,75 (izredžu attiecība) [95% TI no 0,51 līdz 1,12]. Turklāt nebija statistiski nozīmīgu atšķirību atveseļošanās vai mirstības rādītājos 5 dienu un 10 dienu grupā, kad tika izdarītas korekcijas, ņemot vērā grupu sākotnējās atšķirības. Jebkāda iemesla izraisīta 28 dienu mirstība 5 dienu ārstēšanas grupā bija 12% salīdzinājumā ar 14% 10 dienu ārstēšanas grupā.

Pētījums GS-US-540-9012 pacientiem ar apstiprinātu COVID-19 un paaugstinātu slimības attīstības risku

Randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts daudzcentru klīniskais pētījums ambulatoras remdesivīra terapijas izvērtēšanai 562 pacientiem, tostarp 8 pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), ar apstiprinātu COVID-19 un vismaz vienu riska faktoru slimības progresēšanai līdz hospitalizācijai. Riska faktori slimības progresēšanai bija šādi: vecums  $\geq 60$  gadi, hroniska plaušu slimība, hipertensija, kardiovaskulāra vai cerebrovaskulāra slimība, cukura diabēts, aptaukošanās, imūnsistēmas nomākums, hroniska viegla vai vidēji smaga nieru slimība, hroniska aknu slimība, pašreizējs vēzis vai sirpjveida šūnu slimība. Vakcinēti pacienti bija izslēgti no pētījuma.

Ar remdesivīru ārstētie pacienti saņēma 200 mg 1. dienā un turpmākajās dienās 100 mg vienu reizi dienā pavisam 3 dienas, zāles ievadot intravenozi. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, stratificējot pēc dzīvošanas kvalificētā veco ļaužu aprūpes iestādē (jā/nē), vecuma ( $< 60$  un  $\geq 60$  gadi) un reģiona (ASV un ārpus ASV), remdesivīra (n=279) vai placebo (n=283) saņemšanai, apvienojot ar standarta aprūpi.

Ārstēšanas sākumā vidējais vecums bija 50 gadi (30% pacientu vecumā no 60 gadiem); 52% bija vīrieši, 80% bija baltās rases, 8% bija melnādainie, 2% bija aziātu izcelsmes, 44% bija spāņu vai latīņu izcelsmes; ķermeņa masas indeksa mediāna bija 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Visbiežākās blakusslimības bija cukura diabēts (62%), aptaukošanās (56%) un hipertensija (48%). Simptomu ilguma mediāna (1. kvartile, 3. kvartile) pirms ārstēšanas bija 5 (3; 6) dienas; vīrusa slodzes mediāna ārstēšanas sākumā bija 6,3

$\log_{10}$  kopijas/ml. Ārstēšanas sākumā demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi bija līdzsvaroti visās remdesivīra un placebo terapijas grupās. *Post-hoc* izvēles biomarkieru paraugu izpētes analīze norādīja, ka 14,8% pacientu ārstēšanas sākumā bija ar pozitīvu seroloģisko rezultātu un 37,7% bija ar negatīvu seroloģisko rezultātu (47,5% nesniedza piekrišanu izvēles biomarkieru iegūšanai).

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri bija hospitalizēti saistībā ar COVID-19 (definēta kā vismaz 24 stundu ilga akūta aprūpe) vai mirstība jebkāda cēloņa dēļ 28 dienu laikā. Notikumi (ar COVID-19 saistīta hospitalizācija vai mirstība jebkāda cēloņa dēļ 28 dienu laikā) bija 2 pacientiem (0,7%), kuri tika ārstēti ar remdesivīru, salīdzinājumā ar 15 pacientiem (5,3%), kuri vienlaicīgi bija randomizēti placebo saņemšanai, uzrādot ar COVID-19 saistītas hospitalizācijas gadījumu vai jebkāda cēloņa izraisītas mirstības samazinājumu par 87% salīdzinājumā ar placebo (riska attiecība: 0,134 [95% TI: 0,031–0,586];  $p=0,0076$ ). Absolūtā riska samazinājums bija 4,6% (95% TI: 1,8%–7,5%). Līdz 28. dienai netika novērots neviens nāves gadījums. Seši no 17 hospitalizācijas notikumiem bija dalībniekiem ar zināmu sākotnējo seroloģisko stāvokli (pozitīvs seroloģiskais rezultāts:  $n=0$  remdesivīra grupā un  $n=2$  placebo grupā; negatīvs seroloģiskais rezultāts:  $n=2$  remdesivīra grupā un  $n=2$  placebo grupā). Vienpadsmit no 17 hospitalizācijas notikumiem bija placebo grupas dalībniekiem, kuriem bija nezināms sākotnējais seroloģiskais stāvoklis, un neviens no tiem nebija remdesivīra grupā. Ņemot vērā mazo pacientu skaitu, kuriem ir zināms seroloģiskais stāvoklis, un kopējo mazo notikumu skaitu, nav iespējams veikt secinājumus par efektivitāti pēc seroloģiskā stāvokļa stratificētās apakšgrupās.

### QT intervāls

Pašreizējie neklīniskie un klīniskie dati neliecina par QT intervāla pagarināšanās risku, bet QT pagarināšanās cilvēkiem nav pilnībā novērtēta.

### Pediātriskā populācija

Pētījums GS-US-540-5823 ir vienas grupas, atklāts klīniskais pētījums, kurā tika vērtētā remdesivīra farmakokinētika un drošums pediātriskiem pacientiem ar COVID-19 ( $n=53$ ), kuri bija vismaz 28 dienas veci un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg. Efektivitātes mērķa kritēriji bija sekundāri un aprakstoši analizēti, tāpēc tie jāinterpretē piesardzīgi. Pētījums turpinās.

Pacienti ar ķermeņa masu  $\geq 40$  kg, saņēma 200 mg remdesivīra 1. dienā, kam sekoja 100 mg remdesivīra vienu reizi dienā nākamajās dienās (t.i., pieaugušo devu); pacienti ar ķermeņa masu no  $\geq 3$  kg līdz  $< 40$  kg saņēma 5 mg/kg remdesivīra 1. dienā, kam sekoja 2,5 mg/kg remdesivīra vienu reizi dienā nākamajās dienās. Remdesivīra iedarbības ilguma mediāna (diapazons) bija 5 (1; 10) dienas.

Sākmstāvokļa vecuma mediāna bija 7 gadi (diapazons: no 0,1 līdz 17 gadi); 57% pacientu bija sievietes dzimuma; masas mediāna bija 24,6 kg (diapazons: no 4 kg līdz 192 kg). Kopumā 19 pacienti (37%) bija ar aptaukošanos (KMI vecumam  $\geq 95$ . procentile); attiecīgi 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) un 4 (80%) pacienti 1., 2., 3., 4. un 8. grupā. Sākmstāvoklī kopumā 12 pacientiem (23%) tika veikta invazīva mehāniska plaušu ventilācija (2 punkti, vērtējot pēc 7 punktu kārtas skaitļu skalas), 18 (34%) – neinvazīva plaušu ventilācija vai augstas plūsmas skābekļa terapija (3 punkti); 10 (19%) izmantoja zemas plūsmas skābekļa terapiju (4 punkti); un 13 (25%) atradās telpas gaisā (5 punkti). Kopējā simptomu un hospitalizācijas ilguma mediāna (1. kvartile, 3. kvartile) pirms pirmās remdesivīra devas bija attiecīgi 5 (3; 7) dienas un 1 (1; 3) diena.

Pētījuma kopējā populācijā klīniskā stāvokļa mediānas (1. kvartile, 3. kvartile) izmaiņas no sākmstāvokļa (novērtējot pēc 7 punktu kārtas skaitļu skalas, sākot no nāves [1. punkts] līdz izrakstīšanai no slimnīcas [7 punkti]) bija +2,0 (1,0; 4,0) punkti 10. dienā. Starp tiem, kuru kārtas skaitļu punktu skaits sākmstāvoklī bija  $\leq 5$  punkti, 75,0% (39/52) bija klīniskā stāvokļa uzlabošanās par  $\geq 2$  punktiem 10. dienā; laika mediāna (1. kvartile, 3. kvartile) līdz atvēršanai bija 7 (5; 16) dienas.

Kopumā 60% pacientu tika izrakstīti līdz 10. dienai. Lielākā daļa pacientu 92% (49/53) COVID-19 ārstēšanai vienlaikus saņēma vismaz 1 citu medikamentu, izņemot remdesivīru, tostarp imūnmodulatorus un pretiekaisuma līdzekļus. Trīs pacienti pētījuma laikā nomira.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus remdesivīram vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Remdesivīra farmakokinētiskās īpašības ir pētītas veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar COVID-19.

### Uzsūkšanās

Remdesivīra un galvenā asinsritē cirkulējošā metabolīta GS-441524 farmakokinētiskās īpašības ir izvērtētas veselām pieaugušām personām. Pēc remdesivīra intravenozas ievadīšanas pieaugušajiem paredzētajā devu režīmā remdesivīrs uzsūcās, radot maksimālo novēroto koncentrāciju plazmā infūzijas beigās neatkarīgi no devas līmeņa un pēc tam strauji samazinājās; eliminācijas pusperiods bija aptuveni 1 stunda. Maksimālā GS-441524 koncentrācija plazmā tika novērota 1,5 līdz 2,0 stundas pēc 30 minūšu ilgās infūzijas sākuma.

### Izkliede

Aptuveni 93% remdesivīra saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (*ex vivo* dati), un brīvā frakcija ir no 6,4% līdz 7,4%. Saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas diapazonā no 1 līdz 10 µM, un nav pierādījumu par remdesivīra saistīšanās piesātinājumu. Pēc vienreizējas 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivīra devas ievadīšanas veselām personām <sup>14</sup>C-radioaktivitātes asins-plazmas attiecība bija aptuveni 0,68 pēc 15 minūtēm kopš infūzijas sākuma, pēc 5 stundām tā pieauga līdz attiecībai 1,0, liecinot par remdesivīra un tā metabolītu atšķirīgu izkliedi plazmā un asins šūnu komponentos.

### Biotransformācija

Remdesivīrs tiek intensīvi metabolizēts par farmakoloģiski aktīvu nukleozīda analoga trifosfātu GS-443902 (veidojas intracelulāri). Metaboliskās aktivācijas ceļš ietver esterāžu vadītu hidrolīzi, radot starpposma metabolītu GS-704277. Aknās karboksilesterāze 1 un katepsīns A ir esterāzes, kas atbild par attiecīgi 80% un 10% remdesivīra metabolismu. Fosforamidāta šķelšana un sekojošā fosforilēšana veido aktīvo trifosfātu GS-443902. Visu fosforilēto metabolītu defosforilēšana var veidot nukleozīda metabolītu GS-441524, kas netiek efektīvi atkārtoti fosforilēts. Remdesivīra un/vai tā metabolītu decianēšana, kam seko rodanāzes mediēta konversija, rada tiocianāta anjonus. Pēc 100 mg un 200 mg remdesivīra lietošanas konstatētais tiocianāta līmenis bija ievērojami zemāks par endogēno līmeni cilvēka plazmā.

### Eliminācija

Pēc vienreizējas remdesivīra [<sup>14</sup>C] 150 mg intravenozas devas ievadīšanas konstatētā vidējā kopējā deva bija 92%, kas attiecīgi bija aptuveni 74% urīnā un 18% fēcēs. Lielākā daļa remdesivīra devas, kas tika konstatēta urīnā, bija GS-441524 (49%), savukārt 10% tika konstatēta kā remdesivīrs. Šie dati norāda, ka nieru klīrenss ir nozīmīgākais GS-441524 eliminācijas ceļš. Remdesivīra un GS-441524 vidējais terminālais eliminācijas pusperiods attiecīgi bija aptuveni 1 un 27 stundas.

### Remdesivīra un metabolītu farmakokinētika pieaugušajiem ar COVID-19

Remdesivīra un tā metabolītu farmakokinētiskā iedarbība pieaugušajiem ar COVID-19 ir norādīta 9. tabulā.

**9. tabula. Remdesivīra un metabolītu (GS-441524 un GS-704277) vairāku devu farmakokinētikas parametri<sup>a</sup> pēc 100 mg remdesivīra intravenozas ievadīšanas pieaugušajiem ar COVID-19**

Parametri Vidēji <sup>b</sup> (95%TI)	Remdesivīrs	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)	NK	61,5 (56,5; 66,8)	NK

TI = ticamības intervāls; NK = nav konstatēts (24 stundas pēc devas)

a. Populācijas farmakokinētikas aprēķini pēc 3 dienu 30 minūšu ilgās remdesivīra intravenozas infūzijas (pētījums GS-US-540-9012, n=147).

b. Vidējais ģeometriskais aprēķins.

#### Citas īpašās pacientu grupas

##### *Dzimums, rase un vecums*

Pamatojoties uz dzimumu, rasi un vecumu, remdesivīra iedarbības farmakokinētikas atšķirības tika novērtētas, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi. Dzimums un rase neietekmēja remdesivīra un tā metabolītu (GS-704277 un GS-441524) farmakokinētiku. GS-441524 metabolīta farmakokinētiskā iedarbība hospitalizētiem COVID-19 pacientiem vecumā  $\geq 60$  gadi bija nedaudz palielināta, tomēr šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

##### *Pediatrikie pacienti*

Lai prognozētu farmakokinētisko iedarbību 50 pediatrikiem pacientiem vecumā no  $\geq 28$  dienām līdz  $< 18$  gadiem un ar ķermeņa masu  $\geq 3$  kg (pētījums GS-US-540-5823) (10. tabula), tika izmantoti remdesivīra un tā cirkulējošo metabolītu (GS-704277 un GS-441524) populācijas farmakokinētiskie modeļi, kas izstrādāti, izmantojot apkopotus datus no pētījumiem veselīgiem cilvēkiem, pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem ar COVID-19. Ģeometriskā vidējā iedarbība (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> un C<sub>tau</sub>) šiem pacientiem bija lielāka ievadīto remdesivīra devu gadījumā (no 44% līdz 147%), GS-441524 (no -21% līdz 25%) un GS-704277 (no 7% līdz 91%), salīdzinot ar pieaugušajiem hospitalizētiem pacientiem ar COVID-19. Pieaugums netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

**10. tabula. Remdesivīra līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri<sup>a</sup> plazmā, GS-441524 un GS-704277 aprēķins pediatrikiem un pieaugušajiem hospitalizētiem COVID-19 pacientiem**

Parametri Vidēji <sup>b</sup>	Pediatrikie pacienti					Pieaugušie hospitalizētie pacienti (N=277)
	1. grupa 12 līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu $\geq 40$ kg (N=12)	8. grupa <12 gadi un ar ķermeņa masu $\geq 40$ kg (N=5)	2. grupa 28 dienas līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu no 20 līdz <40 kg (N=12)	3. grupa 228 dienas līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu no 12 līdz <20 kg (N=11)	4. grupa 28 dienas līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu no 3 līdz <12 kg (N=10)	
<b>Remdesivīrs</b>						
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
C <sub>max</sub> (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
C <sub>max</sub> (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a. FK parametri tika simulēti, izmantojot PopPK modelēšanu ar 0,5 stundas ilgumu remdesivīra infūzijām.

b. Vidējais ģeometriskais aprēķins.

Pediatriiskie hospitalizētie pacienti ir no pētījuma GS US 540 5823; pacienti saņēma 200 mg 1. dienā, kam sekoja 100 mg remdesivīra vienu reizi dienā nākamajās dienās (1. un 8. grupa), vai 5 mg/kg 1. dienā, kam sekoja 2,5 mg/kg remdesivīra vienu reizi dienā nākamajās dienās (2.–4. grupa), kopējais ārstēšanas ilgums līdz 10 dienām. Pieaugušie hospitalizētie pacienti ir no pētījuma CO US 540 5844 (3. fāzes randomizēts pētījums, lai novērtētu remdesivīra drošumu un pretvīrusu aktivitāti pacientiem ar smagu Covid-19); pacienti saņēma 200 mg 1. dienā, kam sekoja 100 mg remdesivīra vienu reizi dienā nākamajās dienās (kopējais ārstēšanas ilgums 10 dienas).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Remdesivīra un GS-441524 farmakokinētika nieru darbības traucējumu gadījumā nav izvērtēta. Remdesivīrs neizdalās urīnā būtiskā daudzumā, bet tā galvenais metabolīts GS-441524 tiek izvadīts caur nierēm, un metabolītu līmenis plazmā teorētiski var palielināties pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Palīgviela betadexa sulfobutilēteri nātrija sāls tiek izvadīts caur nierēm un uzkrājas pacientiem ar pavājinātu nieru darbību. Veklury nedrīkst lietot pacientiem ar aGFĀ < 30 ml/min.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Remdesivīra un GS-441524 farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav izvērtēta. Aknu loma remdesivīra metabolismā nav zināma.

#### *Hospitalizācija*

Remdesivīra farmakokinētiskā iedarbība hospitalizētiem pacientiem ar smagu COVID-19 pneimoniju parasti bija tāda pašā iedarbības diapazonā kā nehospitalizētiem pacientiem. GS-704277 un GS-441524 metabolītu līmenis bija nedaudz palielināts.

#### *Mijiedarbība*

Remdesivīrs inhibēja CYP3A4 *in vitro* (skatīt 4.5. apakšpunktu). Fizioloģiski nozīmīgā koncentrācijā (līdzsvara stāvoklī) remdesivīrs vai tā metabolīti GS-441524 un GS-704277 *in vitro* neinhibēja CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2D6. Remdesivīrs nav laikkarīgs CYP450 enzīmu inhibitori *in vitro*.

Remdesivīrs inducēja CYP1A2 un potenciāli CYP3A4, bet ne CYP2B6 *in vitro* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*In vitro* dati neliecina par klīniski nozīmīgu UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 vai 2B7 inhibīciju ar remdesivīru vai tā metabolītu GS-441524 un GS-704277 palīdzību. Remdesivīrs, bet ne tā metabolīti, inhibēja UGT1A1 *in vitro*.

GS-441524 un GS-704277 vienīgais enzīms, kura metabolismu varēja noteikt, bija UGT1A3.

Remdesivīrs inhibēja OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 un OATP1B3 *in vitro* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fizioloģiski nozīmīgā koncentrācijā remdesivīrs un tā metabolīti neinhibēja P-gp un BCRP *in vitro*.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Toksikoloģija

Pēc remdesivīra intravenozas ievadīšanas (lēna bolus veidā) rēzus pērtiķiem un žurkām pēc īsa ārstēšanas perioda radās smaga nieru toksicitāte. Rēzus pērtiķu tēviņiem, lietojot devas 5, 10 un 20 mg/kg dienā 7 dienas, visos devu līmeņos paaugstinājās vidējais urīnvielas slāpekļa līmenis un vidējais kreatinīna līmenis, veidojās nieru kanāliņu atrofija, bazofīli un cilindri, kā arī iestājās neplānota viena dzīvnieka nāve, lietojot devu 20 mg/kg dienā. Žurkām, lietojot devu > 3 mg / kg dienā līdz 4 nedēļām, tika iegūti rezultāti, kas norāda uz nieru traumu un/vai disfunkciju. Remdesivīra (GS-441524) galvenā cirkulējošā metabolīta sistēmiskā iedarbība (AUC) bija 0,1 reizes (pērtiķiem devā 5 mg/kg dienā) un 0,3 reizes (žurkām devā 3 mg/kg dienā) no iedarbības cilvēkiem pēc intravenozas ieteicamās devas cilvēkiem (*Recommended human dose* – RHD) ievadīšanas.



## Kancerogenitāte

Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu remdesivīra kancerogēno potenciālu, nav veikti.

## Mutaģenēze

Remdesivīrs neuzrādīja genotoksicitāti pārbaūžu sērijās, ieskaitot baktēriju mutagenitātes testus, hromosomu aberāciju testus, kuros izmantoja cilvēku perifēro asiņu limfocītus, un *in vivo* žurku mikrokodolu testus.

## Reproduktīvā toksicitāte

Žurku mātītēm, kad remdesivīrs tika ievadīts intravenozi katru dienu sistēmiski toksiskā devā (10 mg/kg dienā) 14 dienas pirms pārošanās un apaugļošanās laikā, tika novērota *corpora lutea*, implantācijas vietu un dzīvotspējīgu embriju skaita samazināšanās; dominējošā cirkulējošā metabolīta (GS-441524) iedarbība bija 1,3 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkiem RHD līmenī. Šajā devu līmenī bija ietekmes uz mātīšu reproduktīvo veiktspēju (pārošanos, fertilitāti un apaugļošanos).

Žurkām un trušiem remdesivīrs neuzrādīja nelabvēlīgu ietekmi uz embrija un augļa attīstību, lietojot grūsnēm dzīvniekiem remdesivīra galvenā asinsritē cirkulējošā metabolīta (GS-441524) sistēmiskās iedarbības līmenī (AUC), kas bija 4 reizes lielāks par iedarbību cilvēkiem, saņemot RHD.

Žurkām prenatalā un postnatalā attīstībā netika novērota nelabvēlīga ietekme, lietojot remdesivīra galvenā asinsritē cirkulējošā metabolīta (GS-441524) sistēmiskās iedarbības līmenī (AUC), kas bija līdzīga iedarbībai uz cilvēkiem, saņemot RHD.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Betadeksa sulfobutilētera nātrijs sāls  
Sālsskābe (pH regulēšanai) (E507)  
Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai) (E524)

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm caur vienu ievadīšanas sistēmu, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērtie flakoni

4 gadi

#### Sagatavotais un atšķaidītais infūziju šķīdums

Uzglabāt atšķaidītu remdesivīra infūziju šķīdumu līdz 24 stundām temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vai līdz 48 stundām ledusskapī (2°C – 8°C).

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa caurspīdīga stikla flakons, elastomēra aizbāznis un alumīnija pārklājums ar noplēšamu vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Infūziju šķīdumu pagatavojiet aseptiskos apstākļos un tajā pašā dienā, kad tiek veikta ievadīšana. Ja šķīduma un trauka stāvoklis pieļauj, pirms remdesivīra ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un tas nav mainījis krāsu. Ja var redzēt kādu no šiem defektiem, šķīdums ir jāiznīcina un ir jāpagatavo svaigs šķīdums.

Remdesivīrs ir jāizšķīdina 19 ml sterila ūdens injekcijām un jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām pirms ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā 30 līdz 120 minūšu laikā.

### Remdesivīra infūziju šķīduma pagatavošana

#### *Izšķīdināšana*

Paņemiet nepieciešamo vienreizējas lietošanas flakonu skaitu. Katram flakonam:

- aseptiski izšķīdiniet remdesivīra pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, katram flakonam pievienojot 19 ml sterila ūdens injekcijām ar piemērota izmēra šļirci un adatu.
  - Izmetiet flakonu, ja vakuums neievelk sterilo ūdeni injekcijām flakonā.
- Izmantojiet tikai **sterilu ūdeni** injekcijām, lai izšķīdinātu remdesivīra pulveri.
- Nekavējoties kratiet flakonu 30 sekundes.
- Ļaujiet flakona saturam nostāties 2 līdz 3 minūtes. Rezultātā ir jābūt dzidram šķīdumam.
- Ja flakona saturs nav pilnībā izšķīdis, vēlreiz kratiet flakonu 30 sekundes un ļaujiet saturam nostāties 2 līdz 3 minūtes. Atkārtojiet šo procedūru, ja nepieciešams, līdz flakona saturs ir pilnībā izšķīdis.
- Apskatiet flakonu, lai pārliecinātos, ka aizbāznis nav bojāts un šķīdumā nav nekādu daļiņu.
- Pēc izšķīdināšanas nekavējoties atšķaidiet.

#### *Atšķaidīšana*

Ir jāparūpējas, lai nepieļautu nejašu piesārņošanu ar mikroorganismiem. Šajās zālēs nav konservanta vai bakteriostatiska līdzekļa, tāpēc galīgā parenterālā šķīduma pagatavošana ir jāveic aseptiski. Ieteicams ievadīt tūlīt pēc pagatavošanas, ja iespējams.

*Pieaugušie un pediatrikie pacienti (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)*

- Izmantojiet 11. tabulu, lai noteiktu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām tilpumu, kas ir jāizvelk no infūzijas maisa.

### **11. tabula. Ieteiktie atšķaidīšanas norādījumi – izšķīdinātais remdesivīra pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**

Remdesivīra deva	Lietojamais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijas maisa tilpums	Nātrija hlorīda šķīduma tilpums, kāds jāizvelk no nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijas maisa un jāiznīcina	Nepieciešamais izšķīdinātā remdesivīra tilpums
200 mg (2 flakoni)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flakons)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

PIEZĪME. 100 ml jārezervē pacientiem ar izteiktu šķidruma ierobežojumu, piem., ar ARDS vai nieru mazspēju.

- Izvelciet un iznīciniet nepieciešamo nātrija hlorīda šķīduma 9 mg/ml tilpumu no maisa, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un adatu, kā norādīts 11. tabulā.

- Izvelciet nepieciešamo tilpumu izšķīdinātā remdesivīra, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, kā norādīts 11. tabulā. Izmetiet neizlietoto daļu, kas palikusi remdesivīra flakonā.
- Pārnēsiet nepieciešamo izšķīdinātā remdesivīra daudzumu uz izvēlēto infūzijas maisu.
- Saudzīgi apvēršiet maisu 20 reizes, lai sajauktu šķīdumu maisā. Nesakratīt.
- Pagatavotais šķīdums ir stabils 24 stundas istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai 48 stundas ledusskapī (2°C – 8°C).

*Pediatriiskie pacienti (vismaz 4 nedēļas veci un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)*

- Atšķaidiet 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivīra koncentrātu tālāk līdz fiksētai koncentrācijai 1,25 mg/ml, izmantojot 0,9% nātrija hlorīda.
- Kopējais nepieciešamais 1,25 mg/ml remdesivīra infūziju šķīduma infūzijas tilpums tiek aprēķināts, pamatojoties uz bērnu ķermeņa masu atkarībā no dozēšanas shēmām 5 mg/kg piesātinošajai devai un 2,5 mg/kg katrai uzturošajai devai.
- Dozēšanai bērniem ir jāizmanto mazi 0,9% nātrija hlorīda infūziju maisi (piemēram, 25, 50 vai 100 ml) vai atbilstoša izmēra šļirce. Ieteicamo devu ievada i.v. infūzijas veidā kopējā tilpumā, kas ir atkarīgs no devas, lai iegūtu remdesivīra mērķa koncentrāciju 1,25 mg/ml.
- Lai ievadītu tilpumu < 50 ml, var izmantot šļirci.

Pēc infūzijas beigām noskalojiet ar vismaz 30 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda.

### Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1459/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 03. jūlijā

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 12. aprīlī

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **FLAKONA KASTĪTE (PULVERIS INFŪZIJU ŠĶĪDUMA KONCENTRĀTA PAGATAVOŠANAI)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Veklury 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
remdesivir

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 100 mg remdesivīra (5 mg/ml pēc sagatavošanas).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī betadeksa sulfobutilētera nātrija sāli, sāļsskābi un nātrija hidroksīdu, **vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

**Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**  
1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1459/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

QR kods, kas ir jāiekļauj [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE (PULVERIS INFŪZIJU ŠĶĪDUMA KONCENTRĀTA  
PAGATAVOŠANAI)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Veklury 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai  
remdesivir  
i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 mg/ml pēc sagatavošanas

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Veklury 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai remdesivir

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Ja Veklury ir parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa informācija šajā lietošanas instrukcijā attiecas uz Jūsu bērnu (tādā gadījumā ir domāts “Jūsu bērns”, nevis “Jūs”).**

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Veklury un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Veklury lietošanas
3. Kā Veklury tiks Jums ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Veklury
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Veklury un kādam nolūkam to lieto**

Veklury aktīvā viela ir remdesivīrs. Tās ir pretvīrusu zāles, ko lieto COVID-19 ārstēšanai.

COVID-19 izraisa vīruss, kuru sauc par koronavīrusu. Veklury aptur vīrusa vairošanos šūnās, un tas aptur vīrusa vairošanos organismā. Tas var palīdzēt Jūsu organismam pārvarēt vīrusa infekciju un var palīdzēt Jums ātrāk atveseļoties.

Veklury tiks ievadīts, lai ārstētu COVID-19:

- pieaugušajiem un bērniem (no vismaz 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg), kuriem ir pneimonija un ir nepieciešama papildu skābekļa pievade elpošanas uzturēšanai, bet kuriem netiek veikta mākslīgā plaušu ventilācija (izmantojot mehāniskus līdzekļus, lai palīdzētu elpot spontāni vai aizstātu spontāno elpošanu ārstēšanas sākumā);
- pieaugušajiem un bērniem (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa pievade elpošanas uzturēšanai un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Veklury lietošanas**

**Jūs parasti nesāņēsiet Veklury:**

- ja Jums ir **alerģija** pret remdesivīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja tas attiecas uz Jums.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Veklury lietošanas pastāstiet ārstam vai medmāsai:

- **ja Jums ir aknu problēmas.** Dažiem cilvēkiem, saņemot Veklury, paaugstinās aknu enzīmu līmenis. Jūsu ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas veiks asins pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums zāļu lietošana ir droša;
- **ja Jums ir nieru problēmas.** Dažiem cilvēkiem ar smagām nieru problēmām šīs zāles nedrīkst lietot. Jūsu ārsts veiks asins pārbaudes, lai noteiktu, vai Jums zāļu lietošana ir droša;
- **ja Jums ir imūnās sistēmas nomākums.** Ja Jūsu imūnā sistēma nedarbojas pareizi, ārsts var Jūs rūpīgāk novērot, lai pārliecinātos, ka ārstēšana Jums darbojas.

## **Reakcijas pēc infūzijas**

Veklury var izraisīt alerģiskas reakcijas pēc infūzijas un tās laikā, tostarp anafilaktiskas reakcijas (pēkšņas, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas). Alerģiskas reakcijas ir novērotas reti. Anafilaktiskām reakcijām nevar noteikt biežumu pēc pieejamajiem datiem. Var būt šādi simptomi:

- asinsspiediena vai pulsa izmaiņas;
- zems skābekļa līmenis asinīs;
- augsta ķermeņa temperatūra;
- elpas trūkums, sēkšana;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma);
- izsitumi;
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- svīšana;
- drebuļi.

→ **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja pamanāt kādu no šīm iedarbībām.

## **Asins pārbaudes pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā**

Ja Jums ir nozīmēts Veklury, Jums pirms ārstēšanas uzsākšanas veiks asins pārbaudes. Pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar Veklury, veiks asins pārbaudes pēc veselības aprūpes speciālista norādījumiem. Šīs pārbaudes ir vajadzīgas, lai noteiktu nieru vai aknu problēmas, kā arī to, cik ātri sarec Jūsu asinis. Veklury lietošanu pārtrauks, ja ārstēšanas laikā parādīsies pazīmes par nieru vai aknu bojājumiem. Skatīt 4. punktu (*Iespējamās blakusparādības*).

## **Bērni un pusaudži**

Veklury nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 4 nedēļām, vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 3 kg. Nav pietiekami daudz informācijas, lai to varētu lietot šiem bērniem.

## **Citas zāles un Veklury**

**Pastāstiet ārstam vai medmāsai** par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Nelietojiet hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu vienlaicīgi ar Veklury.

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm**

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece** vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Nav pietiekami daudz informācijas, lai pārliecinātos, vai Veklury ir droši lietot grūtniecības laikā. Veklury tiks lietots tikai tad, ja iespējamais ieguvums no ārstēšanas atsvērs iespējamos riskus mātei un nedzimušajam bērnam. **Veklury terapijas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.**

**Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.** Vēl nav zināms, vai Veklury vai COVID-19 vīruss izdalās cilvēka krūts pienā un kāda ietekme tam var būt uz bērnu vai piena veidošanos. Jūsu ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai turpināt barošanu ar krūti vai arī uzsākt ārstēšanu ar Veklury. Jums būs jāapsver iespējamie ārstēšanas ieguvumi Jums, salīdzinot ar veselības ieguvumiem un riskiem no barošanas ar krūti Jūsu bērnam.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Veklury būs kāda ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus.

### Veklury satur ciklodekstrīnu

Šīs zāles satur 3 g betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls katrā 100 mg Veklury devā (6 g sākuma devā). Šī sastāvdaļa ir *ciklodekstrīna emulgators*, kas palīdz zālēm izplatīties organismā.

### 3. Kā Veklury tiks Jums ievadīts

Veklury Jums ievadīs medmāsa vai ārsts kā pilienu infūziju vēnā (*intravenozā infūzija*) 30 līdz 120 minūšu laikā vienu reizi dienā. Ārstēšanas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs.

### Ieteicamā deva pieaugušajiem un bērniem

	Pieaugušie	Bērni (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)	Bērni no vismaz 4 nedēļu vecuma (ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)
<b>1. diena</b> (vienreizēja sākotnējā deva)	200 mg	200 mg	5 mg uz kg ķermeņa masas
<b>2. diena un turpmāk</b> (vienu reizi dienā)	100 mg	100 mg	2,5 mg uz kg ķermeņa masas

### Cik ilgi ārstēšana turpinās

	Pieaugušie	Bērni (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)	Bērni no vismaz 4 nedēļu vecuma (ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)
Pacienti, kuriem ir <b>pneimonija un kuriem nepieciešama papildu skābekļa pievade</b>	Katru dienu <b>vismaz 5 dienas</b> . Var pagarināt kopā līdz <b>10 dienām</b> .	Katru dienu <b>vismaz 5 dienas</b> . Var pagarināt kopā līdz <b>10 dienām</b> .	Katru dienu, <b>kopā līdz 10 dienām</b> .
Pacienti, kuriem <b>nav nepieciešama papildu skābekļa pievade</b> un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks	Katru dienu <b>3 dienas</b> , sākot 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.	Katru dienu <b>3 dienas</b> , sākot 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.	Nav piemērojams.

Skatīt *Instrukciju veselības aprūpes speciālistiem*, kur sniegta sīkāka informācija par to, kā tiek ievadīta Veklury infūzija.

### Ja Jums tiek ievadīts vairāk vai mazāk Veklury nekā vajadzīgs

Veklury Jums ievadīs tikai veselības aprūpes speciālists, tāpēc ir maz ticams, ka Jums to ievadīs pārāk daudz vai pārāk maz. Ja Jums tiek ievadīta papildu deva vai tiek izlaista deva, **nekavējoties pastāstiet medmāsai vai ārstam**.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt vai kļūt nopietnas:

### **Retas blakusparādības**

(var izpausties līdz 1 no 1000 pacientiem)

- Alerģiskas reakcijas pēc infūzijas vai infūzijas laikā. Var būt šādi simptomi:
  - asinsspiediena vai pulsa izmaiņas;
  - zems skābekļa līmenis asinīs;
  - augsta ķermeņa temperatūra;
  - elpas trūkums, sēkšana;
  - sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma);
  - izsitumi;
  - slikta dūša (nelabums);
  - slikta dūša (vemšana);
  - svīšana;
  - drebuļi.

### **Nav zināmi**

(biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Anafilaktiskas reakcijas, anafilaktiskais šoks (pēkšņas, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas) Simptomi ir tādi paši kā alerģisku reakciju gadījumā, tomēr reakcija ir smagāka un ir nepieciešama tūlītēja medicīniska aprūpe.
- Sinusa bradikardija (sirds pukst lēnāk nekā parasti).

→ Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.**

### **Citas blakusparādības:**

#### **Ļoti biežas blakusparādības**

(var izpausties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem)

- Asins analīzes var uzrādīt aknu enzīmu (transamināžu) līmeņa paaugstināšanos.
- Asins analīzes var liecināt par ilgāku asins recēšanas laiku.

#### **Biežas blakusparādības**

(var izpausties līdz 1 no 10 pacientiem)

- Galvassāpes
- Slikta dūša (nelabums)
- Izsitumi

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.** Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.** Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Veklury**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

- **Pirms lietošanas** šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- **Pēc izšķīdināšanas** Veklury ir nekavējoties jāatšķaida.
- **Pēc zāļu atšķaidīšanas** Veklury ir nekavējoties jāizlieto. Ja nepieciešams, maisus ar atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vai līdz 48 stundām ledusskapī. Nepieļaujiet, ka starp atšķaidīšanu un ievadīšanu paiet vairāk par 48 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Veklury satur

- **Aktīvā viela** ir remdesivīrs. Katrs flakons satur 100 mg.
- **Citas sastāvdaļas** ir betadexa sulfobutilētera nātrija sāls, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

### Veklury ārējais izskats un iepakojums

Veklury 100 mg pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balts, pelēcīgs vai dzeltens pulveris, kas pirms ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā ir jāsaģatavo un pēc tam jāatšķaida ar nātrija hlorīda šķīdumu. Tas tiek piegādāts caurspīdīgā vienreizējas lietošanas stikla flakonā.

Veklury ir pieejams kastītēs, kas satur 1 flakonu.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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

**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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .**

**Citi informācijas avoti**

Noskenējiet tālāk redzamo kodu ar mobilo ierīci, lai saņemtu **šo informāciju dažādās valodās.**

QR kods, kas ir jāiekļauj [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.  
Vairāk informācijas, lūdzu, skatiet zāļu aprakstā.

### Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

#### Veklury 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai remdesivir

Katrs vienreizējas lietošanas flakons satur 100 mg remdesivīra balta vai pelēcīga, vai dzeltena pulvera veidā, kas ir jāpagatavo un jāatšķaida.

#### Terapijas kopsavilkums

Veklury ir paredzēts COVID-19 ārstēšanai:

- pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem (no vismaz 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg) ar pneimoniju, kuriem nepieciešama papildu skābekļa pievade (zemas vai augstas plūsmas skābekļa terapija vai cita neinvazīva plaušu ventilācija ārstēšanas sākumā);
- pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa pievade un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks.

Veklury ir jāievada intravenozas infūzijas veidā ar kopējo tilpumu 25 ml, 50 ml, 100 ml vai 250 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā 30 līdz 120 minūšu laikā.

#### 1. tabula. Ieteicamā deva pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem

	Ievada intravenozas infūzijas veidā		
	Pieaugušie	Pediatriskie pacienti (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)	Pediatriskie pacienti no vismaz 4 nedēļu vecuma (ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)
1. diena (vienreizēja piesātinošā deva)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
2. diena un turpmāk (vienu reizi dienā)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

#### 2. tabula. Terapijas ilgums

	Pieaugušie	Pediatriskie pacienti (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)	Pediatriskie pacienti no vismaz 4 nedēļu vecuma (ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg)
Pacienti ar pneimoniju, kuriem nepieciešams papildu skābeklis	Katru dienu vismaz 5 dienas, bet ne ilgāk par 10 dienām.	Katru dienu vismaz 5 dienas, bet ne ilgāk par 10 dienām.	Katru dienu, kopā līdz 10 dienām.
Pacienti, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa pievade un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks	Katru dienu 3 dienas, sākot pēc iespējas agrāk pēc COVID-19 diagnozes noteikšanas un 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.	Katru dienu 3 dienas, sākot pēc iespējas agrāk pēc COVID-19 diagnozes noteikšanas un 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.	Nav piemērojams.

Pulveris jāizšķīdina sterilā ūdenī injekcijām un pēc tam aseptiskos apstākļos jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma. Atšķaidītais šķīdums jāievada nekavējoties.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas un atbilstoši klīniskajiem apstākļiem arī ārstēšanas laikā ir jāveic aknu darbības, nieru darbības un protrombīna laika (PL) pārbaudes.

Novērojiet, vai pacientam infūzijas laikā vai pēc tās nerodas blakusparādības. Skatīt tālāk informāciju par ziņošanu par blakusparādībām.

### **Izšķīdiniet pulveri**

Katram vienreizējās lietošanas flakonam pulveris ir jāizšķīdina un pēc tam jāatšķaida aseptiskos apstākļos.

- Pievienojiet flakonā 19 ml sterila ūdens injekcijām, izmantojot piemērota izmēra šļirci un adatu katram flakonam. Šādi tiks iegūts remdesivīra 5 mg/ml šķīdums.
  - Izmetiet flakonu, ja vakuums neievelk sterilo ūdeni flakonā.
- Izmantojiet tikai **sterilu ūdeni** injekcijām, lai izšķīdinātu remdesivīra pulveri.
- Nekavējoties kratiet flakonu 30 sekundes.
- Ļaujiet flakona saturam nostāties 2 līdz 3 minūtes. Rezultātā ir jābūt dzidram šķīdumam.
- Ja flakona saturs nav pilnībā izšķīdis, vēlreiz kratiet flakonu 30 sekundes un ļaujiet saturam nostāties 2 līdz 3 minūtes. Atkārtojiet šo procedūru, ja nepieciešams, līdz flakona saturs ir pilnībā izšķīdis.
- Apskatiet flakonu, lai pārliecinātos, ka aizbāznis nav bojāts.
- Šķīdumu drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir dzidrs un tajā nav daļiņu.
- Pēc izšķīdināšanas nekavējoties atšķaidiet.

### **Atšķaidiet koncentrātu ar nātrija hlorīda šķīdumu**

Izšķīdinātais Veklury ir jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām aseptiskos apstākļos.

### **Atšķaidīšanas norādījumi pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg**

Izmantojot 3. tabulu, izlemiet, cik daudz nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma ir jāizvelk no infūzijas maisa.

#### **3. tabula. Atšķaidīšanas norādījumi**

<b>Deva</b>	<b>Izmantojamā infūzijas maisa lielums</b>	<b>Cik daudz nātrija hlorīda šķīduma ir jāizvelk no infūzijas maisa un jāiznīcina</b>	<b>Izšķīdinātā Veklury tilpums</b>
200 mg (2 flakoni)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
	100 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 flakons)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml
	100 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

PIEZĪME. 100 ml infūziju lieto tikai pacientiem ar izteiktu šķidruma ierobežojumu.

- Izvelciet un likvidējiet nepieciešamo nātrija hlorīda šķīduma tilpumu no infūzijas maisa, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci un adatu. Skatīt 3. tabulu.
- Izvelciet nepieciešamo izšķīdinātā Veklury tilpumu no flakona, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci. Skatīt 3. tabulu.
- Pārnēsiet izšķīdināto Veklury uz infūzijas maisu.
- Saudzīgi apvērsiet maisu 20 reizes, lai sajauktu šķīdumu maisā. Nesakratīt.
- Atšķaidīto šķīdumu ievadiet nekavējoties vai cik vien drīz iespējams pēc pagatavošanas. Atšķaidītais šķīdums ir stabils 24 stundas istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai 48 stundas ledusskapī (2°C – 8°C).

### **Atšķaidīšanas norādījumi pediatriem pacientiem no vismaz 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg**

- Atšķaidiet 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivīra koncentrātu tālāk līdz fiksētai koncentrācijai 1,25 mg/ml, izmantojot 0,9% nātrija hlorīdu.
- Kopējais nepieciešamais 1,25 mg/ml remdesivīra infūziju šķīduma infūzijas tilpums tiek aprēķināts, pamatojoties uz bērnu ķermeņa masu atkarībā no dozēšanas shēmām 5 mg/kg piesātināšanai devai un 2,5 mg/kg katrai uzturošajai devai.
- Dozēšanai bērniem ir jāizmanto mazi 0,9% nātrija hlorīda infūziju maisi (piemēram, 25, 50 vai 100 ml) vai atbilstoša izmēra šļirce. Ieteicamo devu ievada i.v. infūzijas veidā kopējā tilpumā, kas ir atkarīgs no devas, lai iegūtu remdesivīra mērķa koncentrāciju 1,25 mg/ml.
- Lai ievadītu tilpumu < 50 ml, var izmantot šļirci.

### **Ievadiet infūziju**

- Lietojiet zāles apstākļos, kur ir iespējams sniegt ārstēšanu smagos paaugstinātas jutības reakciju, tostarp anafilakses, gadījumos.
- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu 30 līdz 120 minūšu laikā ar ātrumu, kas norādīts 4. vai 5. tabulā.
- Pēc infūzijas beigām noskalojiet ar vismaz 30 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm tajā pašā intravenozajā sistēmā. Veklury saderība ar i.v. šķīdumiem un zālēm, izņemot nātrija hlorīdu, nav zināma.

**4. tabula. Infūzijas ātrums pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg**

Infūzijas maisa tilpums	Infūzijas laiks	Infūzijas ātrums
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. tabula. Infūzijas ātrums pediatriem pacientiem no vismaz 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg, bet ne lielāku par 40 kg**

Infūzijas maisa tilpums	Infūzijas laiks	Infūzijas ātrums <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 Infūzijas ātrumu var pielāgot, pamatojoties uz kopējo infūzijas tilpumu.

### **Novērojiet un ziņojiet par blakusparādībām**

- Novērojiet, vai pacientam infūzijas laikā vai pēc tās nerodas blakusparādības, saskaņā ar vietējo medicīnisko praksi.
- Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **Uzglabājiet Veklury drošā veidā**

- **Pirms lietošanas** šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nelietojiet pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakoniem/kastītēm pēc burtiem EXP.
- Veklury izskatās kā balts vai pelēcīgs, vai dzeltens pulveris. Krāsa neietekmē zāļu stabilitāti.
- **Pēc izšķīdināšanas** Veklury ir nekavējoties jāatšķaida.

- **Pēc zāļu atšķaidīšanas** Veklury ir nekavējoties jāievada. Ja nepieciešams, maisus ar atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai līdz 48 stundām ledusskapī (2°C – 8°C). Nepieļaujiet, ka starp atšķaidīšanu un ievadīšanu paiet vairāk par 48 stundām.

Neizmantojiet atkārtoti un nesaglabājiet neizmantoto Veklury pulveri, izšķīdināto šķīdumu vai atšķaidīto šķīdumu.

### **Informācija citās valodās**

- Noskenējiet tālāk redzamo kodu ar mobilo ierīci, lai saņemtu informāciju dažādās valodās.

QR kods, kas ir jāiekļauj [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .