

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 3 mg naatriumsulfobutüülbetadeksi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).
Valge kuni valkjas või kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Remdesiviiri tarvitavaid patsiente tuleb jälgida (vt lõik 4.4).

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

Annustamine

Tabel 1. Soovitatav annus täiskasvanutele ja lastele

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

Tabel 2. Ravi kestus

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

Erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel, sh dialüüsi saavatel patsientidel, ei ole remdesiviiri annuse muutmine vajalik. Ent raske neerukahjustuse ja lõppfaasi neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide kohta 5-päevase ravi käigus saadud ohutusandmed on piiratud (vt lõik 4.4). Remdesiviiri manustamise ajastamisel ei ole vaja dialüüsiga arvestada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh'i klass A, B, C) patsientidel ei ole remdesiviiri annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Kuid ohutusandmed raske maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud ja põhinevad ainult ühekordse 100 mg annuse manustamisel.

Lapsed

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

Immuunpuudulikkusega patsiendid

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

Manustamisviis

Intravenoosne.

Remdesiviir manustatakse intravenoosse infusioonina pärast lahustamist ja täiendavat lahjendamist.

Seda ei tohi manustada lihasesisese süstina.

Ravimpreparaadi lahustamis- ja lahjendamisjuhised vt lõik 6.6.

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

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

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

Infusioonikoti maht	Infusiooni kestus	Infusiooni kiirus ^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 Infusiooni kiirust võib kohandada vastavalt infundeeritavale kogumahule.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus, sealhulgas infusiooniga seotud ja anafülaktilised reaktsioonid

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

Neerukahjustus

Kui on kliiniliselt asjakohane, siis tuleb eGFR määrata kõigil patsientidel enne remdesiviiriga ravi alustamist ja selle ajal. Raske neerukahjustuse ja ESRD-ga patsientidelt saadud ohutusandmed uuringust GS-US-540-5912 olid võrreldavad remdesiviiri teadaoleva ohutusprofiiliga. Ent andmed on selles patsiendipopulatsioonis piiratud. Seega, arvestades metaboliidi GS-441524 oluliselt kõrgemat ekspositsiooni, tuleb raske neerukahjustuse ja ESRD-ga patsiente ravi ajal remdesiviiriga hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Klorokviini või hüdroksüklorokviiniga koosmanustamisel võib viirusevastane toime väheneda

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

Immuunpuudulikkusega patsiendid:

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

Abiained

Ravim sisaldab 212 mg naatriumi ühes 100 mg annuses, mis on võrdne 10,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

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

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime remdesiviirile

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

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

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

Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitus manustamiseks
Tsüklosporiin 400 ühekordne annus	remdesiviir: C_{max} ↑49% AUC_{inf} ↑89% GS-704277: C_{max} ↑151% AUC_{inf} ↑197% GS-441524: C_{max} ↑17% AUC_{inf} ↔ Remdesiviiri manustamisel koos OATP1B1/1B3 ja/või P-gp inhibiitoritega koostoimeid eeldatavalt ei teki.	Manustamisel koos OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitoritega ei ole remdesiviiri annuse kohandamine vajalik.

Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitus manustamiseks
Karbamasepiin 300 kaks korda ööpäevas	remdesiviir: C_{max} ↓13% AUC_{inf} ↓8% GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17% Remdesiviiri manustamisel koos tugevate CYP3A4 indutseerijate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega koostoimeid eeldatavalt ei teki.	Manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ja/või P-gp indutseerijatega ei ole remdesiviiri annuse kohandamine vajalik.

MÄRKUS: koostoimeid uuriti tervetel vabatahtlikel.

Remdesiviiri toime teistele ravimitele

Remdesiviir ei ole CYP3A4, OATP1B1 ja OATP1B3 kliiniliselt oluline inhibiitor. *In vitro* on remdesiviir UGT1A1, MATE1, OAT3 ja OCT1 inhibiitor; kuid remdesiviiri ning nende ensüümide või transporterite substraatide vahel ravimite kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimist ei eeldata.

Remdesiviir ei ole CYP3A4 kliiniliselt oluline indutseerija. Remdesiviir indutseeris CYP1A2 *in vitro*; kuid remdesiviiri ja CYP1A2 substraatide vahel ravimite kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimist ei eeldata.

Remdesiviiriga tehti ravimite koostoimete uuringud. Tabelis 6 on esitatud kokkuvõtte remdesiviiri toime kohta uuritud ravimite farmakokineetikale.

Tabel 6. Remdesiviiri toime teistele ravimitele

Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Remdesiviiri annus (mg)	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Midasolaam 2,5 ühekordse annusena	200 ühekordse annusena	C_{max} ↑29% ^a AUC_{inf} ↑20% ^a Remdesiviiri manustamisel koos CYP3A substraadiga inhibeerimist ei eeldata	Remdesiviiri manustamisel koos CYP3A substraadiga ei ole annuse kohandamine vajalik.
Midasolaam 2,5 ühekordse annusena	200 ühekordse annusena, seejärel 100 üks kord ööpäevas (10 annust) ^b	C_{max} ↑45% ^c AUC_{inf} ↑30% ^c Remdesiviiri manustamisel koos CYP3A substraadiga indutseerimist ei eeldata	
Pitavastatiin 2 ühekordse annusena	200 ühekordse annusena	C_{max} ↑5% ^a AUC_{inf} ↑17% ^a Remdesiviiri manustamisel koos OATP1B1/OATP1B3 substraadiga inhibeerimist ei eeldata	Remdesiviiri manustamisel koos OATP1B1/OATP1B3 substraadiga ei ole annuse kohandamine vajalik.

MÄRKUS: koostoimete uuring tehti tervete vabatahtlikega.

a. Toime puudub = 1,00 (0,80...1,25).

b. Midasolaam manustati koos remdesiviiri viimase annusega.

c. Toime puudub = 1,00 (0,70...1,43).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Remdesiviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Enamikul juhtudel toimus kokkupuude teisel, kolmandal või teadmata trimestril ning saadaval olevad andmed riski olemasolu ei näita.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele remdesiviiri peamise metaboliidi kontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu sarnased terapeutiliste kontsentratsioonidega inimesel (vt lõik 5.3).

Väga väheste kogemuste tõttu ei tohi remdesiviiri kasutada raseduse esimesel trimestril, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi. Kasutamist raseduse teisel või kolmandal trimestril võib kaaluda.

Fertiilses eas naised peavad kaaluma efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamist ravi ajal.

Imetamine

Remdesiviir ja selle peamine metaboliit erituvad pärast intravenooset manustamist väga väikeses koguses rinnapiima. Väheste rinnapiimaga edasikandumise ja väheste suukaudse biosaadavuse tõttu ei ole oodata kliinilist toimet imikule.

Kuna kliinilised kogemused on piiratud, siis tuleb otsus rinnaga toitmise kohta ravi ajal langetada pärast individuaalse kasu-riski suhte hoolikat hindamist.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabeli kujul

Tabelis 7 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedusi määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 7. Kõrvaltoimete koondtabel

Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Harv	ülitundlikkus
Teadmata	anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	peavalu
<i>Südame häired</i>	
Teadmata	siinusbradükardia*
<i>Seedeelundkonna häired</i>	
Sage	iiveldus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage	transaminaaside aktiivsuse tõus

Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve
Uuringud	
Väga sage	protrombiiniaja pikenemine
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuride tüsistused</i>	
Harv	infusiooniga seotud reaktsioon

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Remdesiviiri saanud tervetel vabatahtlikel suurenesalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaat-aminotransferaasi (ASAT) või mõlema aktiivsus 1,25 kuni 2,5 korda üle normivahemiku ülempiiri (10%) või 2,5 kuni 5 korda üle normivahemiku ülempiiri (4%). Kliinilistes uuringutes COVID-19-ga patsientidel oli transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus remdesiviiriga ravitud patsientidel sarnane platseebot või standardravi saanud patsientide esinemissagedusega.

Pikenenud protrombiiniaeg

Kliinilises uuringus COVID-19 patsientidega (NIAID ACTT-1) oli pikenenud protrombiiniaja ehk INR-i esinemus (peamiselt vähem kui 2 korda üle normivahemiku ülempiiri) remdesiviiri saanud uuritavatel suurem kui platseebot saanud uuritavatel, kahe rühma vahel ei täheldatud erinevusi verejooksude esinemuses. Uuringus GS-US-540-9012 oli protrombiiniaja või INR-i suurenemise esinemissagedus remdesiviiriga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sarnane.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringus GS-US-540-5912 said 163 hospitaliseeritud hemodialüüsravi saavat patsienti, kellel oli kinnitatud COVID-19 ja akuutne neerukahjustus, krooniline neeruhaigus või ESRD, kuni 5 päeva jooksul remdesiviiri (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Nendelt patsientidelt saadud ohutusandmed olid võrreldavad remdesiviiri teadaoleva ohutusprofiiliga. Samas uuringus esines protrombiiniaja või INR-i pikenemist remdesiviiri saanud patsientidel rohkem kui platseebot saanud patsientidel ja kahe rühma vahel ei täheldatud veritsusjuhtude esinemuse erinevust (vt lõik 5.1).

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Remdesiviiri üleannustamise ravi peab hõlmama üldisi toetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Remdesiviiri üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub. Ühes kliinilise farmakoloogia uuringus manustati 60 tervele uuringus osalejale 30 minuti jooksul ühekordse annusena 600 mg remdesiviiri, mis on samaväärne kolmekordse 200 mg terapeutilise küllastusannusega. 33 (55%) uuringus osalejal tekkis iiveldus ja/või oksendamine (1. kuni 2. aste). Ühel uuringus osalejal (2%) tekkis ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemine (4. aste) ilma bilirubiinisalduse suurenemiseta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Remdesiviir on adensiini nukleotiidi eelravim, mis metaboliseerub peremeesrakkudes, moodustades farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi nukleosiid trifosfaat. Remdesiviir trifosfaat toimib adensiintrifosfaadi (ATP) analoogina ning konkureerib loodusliku ATP substraadiga, kui SARS-CoV-2 RNA-sõltuv RNA polümeraas neid tekkivatesse RNA ahelatesse lülitab. See põhjustab viiruse RNA paljunemisel ahela terminatsiooni viivitust. Lisamehhanismina võib remdesiviirtrifosfaat takistada ka viiruse RNA sünteesi pärast selle kaasamist viiruse RNA matriitsi, põhjuseks replikatsiooni terminatsioonisignaali eiramine (ingl *read-through*) viiruse polümeraasi poolt, mis võib esineda kõrgemate nukleotiidikontsentratsioonide juures. Kui remdesiviiri nukleotiid lisatakse viiruse RNA matriitsi, häirib see edasist looduslike nukleotiidide kaasamise tõhusust ja takistab seega viiruse RNA sünteesi.

Viirusvastane toime

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

Klorokviinfosfaat vähendas remdesiviiri viirusvastast aktiivsust annusest sõltuval viisil, kui neid kahte ravimit inkubeeriti kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides HEP-2 rakkudega, mida oli nakatatud respiratoorse süntsütaalviirusega (RSV). Remdesiviiri kõrgemaid EC_{50} väärtusi tuvastati klorokviinfosfaadi suuremate kontsentratsioonide korral. Klorokviinfosfaadi suurenevad kontsentratsioonid vähendasid remdesiviirtrifosfaadi moodustumist inimese bronhide A549-hACE2, HEP-2 ja normaalsetes epiteelirakkudes.

In vitro testide põhjal säilitas remdesiviir sarnase viirusvastase aktiivsuse (EC_{50} muutuse väärtused alla *in vitro* tundlikkuse muutuse piiri, milleks on 2,8-kordne muutus) SARS-CoV-2 kliiniliste isolaatide suhtes võrreldes SARS-CoV-2 varasema tüve (A-tüve) isolaadiga, sealhulgas alfa (B.1.1.7), beeta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), epsilon (B.1.429), dzeeta (P.2), ioota (B.1.526), kapa (B.1.617.1), lambda (C.37) ja omikroni variandid (sealhulgas B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 ja XBF). Nende variantide puhul jäid EC_{50} muutuse väärtused võrreldes varasema SARS-CoV-2 (A-tüve) isolaadiga vahemikku 0,2 kuni 2,3 korda. Kasutades SARS-CoV-2 replikatsioonisüsteemi, säilitas remdesiviir sarnase viirusvastase aktiivsuse (EC_{50} muutuse väärtused alla *in vitro* tundlikkuse muutuse piiri, milleks on 2,5-kordne muutus) omikroni alamvariantide BA.2.86 ja XBB.1.9.2 suhtes võrreldes metsikut tüüpi referentsreplikoniga (B-tüvi).

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuurist selekteeriti SARS-CoV-2 isolaadid, mille tundlikkus remdesiviiri suhtes oli vähenenud. Ühel ravimiga GS-441524 selektsioonil, mis on remdesiviiri nukleosiidi lähteaine, tekkisid viiruste kogumid, mis ekspresseerisid aminohappe asenduste kombinatsioone viiruse RNA-st sõltuvas RNA-polümeraasi mutatsioonides V166A, N198S, S759A, V792I, C799F ja C799R, tekitades EC_{50} 2,7, kuni 10,4-kordset tundlikkuse vähenemist. Kui need viidi kohtspetsiifilise mutageneesi teel ükshaaval metsikut tüüpi rekombinantssesse viirusesse, täheldati 1,7- kuni 3,5-kordset

tundlikkuse vähenemist remdesiviiri suhtes. Teises remdesiviiriga selektsioonis, milles kasutati SARS-CoV-2 isolaati, mis sisaldas viiruspolümeraasi P323L asendust, tekkis üks aminohappe asendus V166L. Rekombinantsete viiruste korral, millel oli ainult P323L asendus või P323L+V166L kombinatsioon, muutus remdesiviirile vastuvõtlikkus vastavalt 1,3- ja 1,5-kordselt.

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

Kliinilistes uuringutes

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

Uuringus GS-US-540-5773 täheldati remdesiviiriga ravitud 19 patsiendist, kelle kohta olid saadaval ravieelsed ja ravi alustamise järgsed sekveneerimisandmed, neljal patsiendil asendusi viiruse RNA-sõltuvas RNA polümeraasis (nsp12). Asendused T76I, A526V, A554V ja C697F ei olnud seotud resistentsusega remdesiviiri suhtes (tundlikkuse $\leq 1,45$ -kordne muutus). Asenduse E665K mõju tundlikkusele remdesiviiri suhtes ei saanud replikatsiooni puudumise tõttu kindlaks määrata.

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

Uuringus GS-US-540-5912 täheldati remdesiviiriga ravitud 60 patsiendist, kelle kohta olid saadaval ravieelsed ja ravi alustamisele järgnenud sekveneerimisandmed, kaheksal patsiendil asendusi viiruse RNA-st sõltuvas RNA polümeraasis. Neljal remdesiviiriga ravitud patsiendil täheldati viiruse RNA-st sõltuvas RNA polümeraasis asendusi (M794I, C799F või E136V), mida seostati remdesiviiri *in vitro* ($\leq 3,5$ -kordse) tundlikkuse vähenemisega. Muid asendusi RNA-sõltuvas RNA polümeraasis remdesiviiriga ravitud patsientidel seoses resistentsusega remdesiviiri suhtes ei täheldatud.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud COVID-19 patsientidel

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

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus said haiglaravil täiskasvanud patsiendid, kellel oli COVID-19 koos tõendatud alumiste hingamisteede haigusega

200 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas 1 päeva jooksul, millele järgnes 100 mg remdesiviiri üks kord ööpäevas kuni 9 päeva jooksul (kokku 10 päeva intravenooset ravi). Uuringusse kaasati 1062 haiglaravil patsienti: 159 (15%) patsienti kerge/mõõduka haigusega (15% mõlemas ravirühmas) ja 903 (85%) patsienti raske haigusega (85% mõlemas ravirühmas). Kerge/keskmise haigus määratleti kui $SpO_2 > 94\%$ ja hingamiskiirus < 24 hingetõmmet minutis ilma lisahapnikuta; raske haigus määratleti kui SpO_2 toaõhus $\leq 94\%$ või hingamiskiirus ≥ 24 hingetõmmet/min ning lisahapnik või mehaanilise hingamisabi vajadus. Kokku said mehaanilist hingamisabi / kehavälist membraanoksügenatsiooni (*Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO-d*) 285 patsienti (26,8%) (n=131 said remdesiviiri). Patsiendid randomiseeriti suhtega 1: 1 vastavalt haiguse raskusastmele, saamaks remdesiviiri (n = 541) või platseebot (n = 521), millele lisandus standardravi.

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 8. 29 päeva suremuse tulemused järjestusskaala^a järgi algtasemel – uuring NIAID ACTT-1

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

a Ei ole eelnevalt määratletud analüüs.

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

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

Randomiseeritud, avatud mitmekeskuseline kliiniline uuring (uuring 5773) patsientidega, kes olid vähemalt 12 aastat vanad ja kellel oli kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon, hapnikusaturatsioon toaõhus $\leq 94\%$ ja radioloogilised tõendid pneumoonia kohta ja kus võrreldi 200 patsienti, kes said remdesiviiri 5 päeva, 197 patsiendiga, kes said remdesiviiri 10 päeva. Kõik patsiendid said 200 mg remdesiviidi 1. päeval ja edasistel päevadel 100 mg üks kord ööpäevas, lisaks standardne ravi. Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline seisund 14. päeval, mida hinnati 7-punktilisel järjestusskaalal, mis ulatus haiglast väljakirjutamisest kuni senisest suurema hapnikravi ja hingamisabi ja surmani.

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

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

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

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

Uuringu alguses oli keskmine vanus 50 aastat (30% patsientidest oli 60-aastased või vanemad); 52% olid mehed, 80% olid valged, 8% mustanahalised, 2% olid asiaadid, 44% olid hispaanlased või latiinod; kehamassiindeksi mediaan oli 30,7 kg/m². Kõige sagedasemad kaasuvad haigused olid suhkurtõbi (62%), rasvumine (56%) ja hüpertensioon (48%). Sümptomite kestuse mediaan (Q1, Q3) oli enne ravi 5 (3,6) päeva; mediaanne viiruskoormus oli ravieelselt 6,3 log₁₀ koopiat/ml. Ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse tunnused olid remdesiviiri- ja platseeborühma vahel sarnased. Valikuliste biomarkeri proovide uurimusliku järeleanalüüsi kohaselt olid 14,8% patsientidest ravieelselt seroposiitvused ja 37,7% seronegatiivsed (47,5% ei andnud valikuliste biomarkeri proovide võtmiseks nõusolekut).

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

olnud. Teadaoleva seroloogilise staatusega patsientide väikese arvu ja juhtude vähese üldarvu tõttu ei saanud seroloogilise staatuse järgi stratifitseeritud alarühmades efektiivsuse kohta järeldusi teha.

Uuring GS-US-540-5912 COVID-19 ja neerukahjustusega patsientidel

Randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (uuring GS-US-540-5912) hinnati remdesiviiri 200 mg üks kord ööpäevas ühepäevast annust, millele järgnes remdesiviir 100 mg üks kord ööpäevas 4 ööpäeva järjest (kokku kuni 5 päeva intravenoosselt manustatavat ravi), 243 haiglaravil oleval täiskasvanud patsiendil, kellel oli kinnitatud COVID-19 ja neerukahjustus. Uuring hõlmas 90 patsienti (37%), kellel oli akuutne neerukahjustus (määratletud kui seerumi kreatiniinisalduse 50% suurenemine 48-tunnise perioodi vältel, mis püsis toetavast ravist hoolimata ≥ 6 tundi), 64 patsienti (26%), kellel oli krooniline neeruhaigus (eGFR < 30 ml/min), ja 89 patsienti (37%), kellel oli ESRD (eGFR < 15 ml/min) ja kes vajasis hemodialüüsi. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1, stratifitseerides ESRD, suure voolumahuga hapnikuvajaduse ja piirkonna (USA vs. mitte-USA) järgi saama kas remdesiviiri (n = 163) või platseebot (n = 80) pluss standardravi.

Ravieelselt oli keskmine vanus 69 aastat (62% patsientidest olid 65-aastased või vanemad); 57% patsientidest olid meessoost, 67% olid valgenahalised, 26% mustanahalised ja 3% asiaadid. Kõige sagedasemad ravieelsed riskitegurid olid hüpertensioon (89%), suhkurtõbi (79%) ja kardio- või tserebraalvaskulaarne haigus (51%); riskitegurite jaotumine oli kahe ravirühma vahel sarnane. Kokku 45 patsienti (19%) said suure voolumahuga hapnikuravi, 144 (59%) väikese voolumahuga hapnikuravi ja 54 (22%) olid ravieelselt toaõhul; ükski patsient ei olnud juhital hingamisel (*invasive mechanical ventilation*, IMV). Kokku 182 patsienti (75%) ei saanud neeruasendusravi ja 31 patsienti (13%) olid saanud COVID-19 vaktsiini. Uuring katkestati teostatavusega seotud põhjustel ning esmase (igal põhjusel suremus või IMV 29. päevaks) ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hindamine ei olnud võimalik, sest patsiente kaasati arvatust vähem.

QT

Põhjalikus QT-/QTc-intervalli uuringus, milles 60 tervele uuringus osalejale annustati ühekordse ravina 600 mg remdesiviiri, mõju QTc-intervallile ei täheldatud.

Lapsed

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

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

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

Kogu uuringupopulatsiooni kliinilise seisundi mediaanne (Q1, Q3) muutus ravieelse tasemega võrreldes (hinnatuna 7-punktilisel nummerdatud skaalal, mis ulatus surmast [skoor 1] haiglast väljakirjutamiseni [skoor 7]), oli +2,0 (1,0; 4,0) punkti 10. päevaks. Patsientidest, kelle ravieelne skoor nummerdatud skaalal oli ≤ 5 punkti, paranes 10. päevaks kliiniline seisund ≥ 2 punkti võrra 75,0%-l (39/52); mediaanne (Q1, Q3) aeg paranemiseni oli 7 (5; 16) päeva. Üldiselt kirjutati 10. päeval haiglast

välja 60% patsientidest. Enamik patsiente, 92% (49/53), sai peale remdesiviiri COVID-19 raviks vähemalt üht samaaegset ravimit, sealhulgas immunomodulaatoreid ja põletikuvastaseid ravimeid. Uuringu vältel suri kolm patsienti.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

Jaotumine

Remdesiviir seondub ligikaudu 93% ulatuses inimese plasmavalkudega (*ex vivo* andmed), vaba fraktsiooni määr on 6,4% kuni 7,4%. Seondumine ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vahemikus 1 kuni 10 µM, remdesiviiri seondumise saturatsiooni kohta tõendeid ei ole. Pärast üht 150 mg [¹⁴C]-remdesiviiri annust oli tervetel katseisikutel ¹⁴C radioaktiivsuse vere-plasma osakaal 15 minuti jooksul alates infusiooni algusest umbes 0,68; see tõusis aja jooksul ja jõudis 5 tunni pärast 1,0-ni, osutades remdesiviiri ja selle metaboliitide diferentseeritud jaotumisele plasmas ja vere rakulistes komponentides.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Remdesiviiri ja metaboliitide farmakokineetika COVID-19-ga täiskasvanutel

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

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

Parameetrid Keskmine ^b (95% usaldusvahemik)	Remdesiviir	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)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

ND = Mitteavastatav (24 tundi pärast annuse manustamist)

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

b. Hinnangulised geomeetriselised keskmised

Muud eripopulatsioonid

Sugu, rass ja vanus

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

Rasedus

Uuringus CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) olid remdesiviiri ja selle metaboliitide (GS-441524 ja GS-704277) keskmised ekspositsioonid (AUC_{tau} , C_{max} , ja C_{tau}) rasedate ja mitterasedate fertiilses eas naiste vahel võrreldavad.

Lapsed

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

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

Parameetrid Keskmine ^b	Lapsed					Haiglaravil täiskasvanud patsiendid (N = 277)
	1. kohort	8. kohort	2. kohort	3. kohort	4. kohort	
	12 kuni < 18 aastat ja kehakaal ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 aastat ja kehakaal ≥ 40 kg (N = 5)	28 päeva kuni < 18 aastat ja kehakaal 20 kuni < 40 kg (N = 12)	28 päeva kuni < 18 aastat ja kehakaal 12 kuni < 20 kg (N = 11)	28 päeva kuni < 18 aastat ja kehakaal 3 kuni < 12 kg (N = 10)	
Remdesiviir						
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
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

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

b Hinnangulised geomeetrised keskmised.

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

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

Neerukahjustus

Remdesiviiri ja selle metaboliitide (GS-441524 ja GS-704277) ning abiaine SBECD farmakokineetikat hinnati tervetel uuritavatel, kerge (eGFR 60...89 ml/min), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min), raske (eGFR 15...29 ml/min) neerukahjustuse või ESRD-ga (eGFR < 15 ml/min) hemodialüüsi saavatel või mittesaavatel patsientidel pärast remdesiviiri üht kuni 100 mg annust (tabel 11) ja III faasi uuringus COVID-19-ga patsientidel, kellel oli tugevalt vähenenud neerufunktsioon (eGFR < 30 ml/min) ja kes said 1. päeval remdesiviiri 200 mg ja seejärel 100 mg alates 2. päevast kuni 5. päevani (tabel 12).

Remdesiviiri farmakokineetilist ekspositsiooni ei mõjutanud neerufunktsioon ega remdesiviiri manustamine dialüüsiaja läheduses. GS-704277, GS-441524 ja SBECD ekspositsioonid olid neerukahjustusega uuritavatel vastavalt kuni 2,8, 7,9 ja 20 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga uuritavatel, mida ei loeta saadaolevate piiratud ohutusandmete alusel kliiniliselt oluliseks. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja remdesiviiri annust kohandada, sh ka mitte dialüüsi saavatel patsientidel.

Tabel 11. Ühe annuse remdesiviiri ja selle metaboliitide (GS-441524 ja GS-704277) farmakokineetiliste parameetrite^a statistiline võrdlus vähenenud neerufunktsiooniga^b (kerge, mõõdukas, raske neerukahjustus ja ESRD) ja normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud uuritavate^a vahel

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

CI = usaldusintervall; GLSM = geomeetriline vähimruutude keskmine

- a Ekspositsioone hinnati mittekompartmentaalse analüüsiga spetsiaalses I faasi neerukahjustuse uuringus GS-US-540-9015; manustati ühekordseid kuni 100 mg annuseid; iga neerukahjustusega patsiendi kohta kaasati üks sobituv normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsient (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²), kes oli samast soost ja sarnase kehamassiindeksi (KMI ($\pm$ 20%)) ja vanusega ($\pm$ 10 aastat).
Vähenenud neerufunktsiooniga ja sobituvad täiskasvanud normaalse neerufunktsiooniga uuritavad said sama remdesiviiri annust.
- b eGFR arvutati neeruhaiguse võrrandiga dieedi modifikatsiooni alusel ning esitati ühikutes ml/min/1,73 m².
- c Osakaal arvutati analüüsitavate FK parameetrite (vähenenud neerufunktsiooniga uuritavad) võrdlemiseks normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega.
- d AUC_{0-72h} hemodialüüsi saavatel patsientidel.

Tabel 12. Remdesiviiri ja selle metaboliitide (GS-441524 ja GS-704277) farmakokineetilised parameetrid^a pärast remdesiviiri intravenoosset manustamist (200 mg 1. päeval ning 100 mg ööpäevas 2. kuni 5. päeval) COVID-19 ja tugevalt vähenenud neerufunktsiooniga (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) täiskasvanutele

Parameeter Keskmine ^b (protsentiil, 5., 95.)	Remdesiviir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (953; 4120)	349 (80,2; 811)	232 (61,9; 594)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1700 (1040; 2970)	7580 (1790; 18 600)	919 (519; 1600)

- a Populatsiooni FK hinnangulised väärtused pärast remdesiviiri 30-minutist intravenoosset infusiooni 5 päeva jooksul (uuring GS-US-540-5912, n = 90).
- b Geomeetriliste keskmiste hinnangulised väärtused.

Maksakahjustus

Remdesiviiri ja selle metaboliitide (GS-441524 ja GS-704277) farmakokineetikat hinnati tervetel ja mõõduka või raske maksakahjustusega uuringus osalejatel (Childi-Pugh'i klass B või C) pärast remdesiviiri ühekordse 100 mg annuse manustamist. Mõõduka maksakahjustuse korral olid remdesiviiri ja GS-704277 keskmised kontsentratsioonid (AUC_{inf} ja C_{max}) võrreldavad nende näitajatega normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel ning raske maksakahjustuse korral olid need kuni 2,4 korda kõrgemad; kuid seda suurenemist ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Haiglaravi

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

Koostoimed

In vitro:

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

Remdesiviir indutseeris CYP1A2 ja võibolla CYP3A4, aga mitte CYP2B6.

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

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

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

In vivo:

Ravimite kliiniliste koostoimete uuringu põhjal remdesiviiriga ei eeldata ravimite kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimist CYP1A2, CYP3A4 (sealhulgas deksametasooniga), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia

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

Kantserogenees

Pikaajalisi loomkatseid remdesiviiri võimaliku kantserogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud.

Mutagenees

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

Reproduktiivtoksilisus

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

4 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud infusioonilahus

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamise eritingimused puuduvad.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendi suurus: 1 viaal

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Remdesiviiri infusioonilahuse ettevalmistamine

Manustamiskõlblikuks muutmise

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

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

Lahjendamine

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

Täiskasvanud patsiendid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 40 kg)

- Määrake 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi kogus vastavalt tabelile 13, et saada infusioonikotist võetava süstelahuse kogus.

Tabel 13. Soovituslikud lahjendusjuhised. Manustamiskõlblikuks muudetud remdesiviiri infusioonilahuse kontsentradi pulber

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

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

- Võtke kotist sobivas suuruses süstla ja nõelaga välja ja visake ära tabelis 13 esitatud nõutav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml lahust.
- Võtke sobivas suuruses süstla ja nõela abil välja tabelis 13 esitatud nõutav kogus remdesiviiri. Hävitage remdesiviiri viaali alles jäänud kasutamata kogus.
- Viige nõutav kogus remdesiviiri valitud infusioonikotti.
- Keerake kotti õrnalt 20 korda tagurpidi, et kotis sisalduvat lahust segada. Ärge raputage.

- Saadud lahus on stabiilne kuni 24 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) või kuni 48 tundi külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

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

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

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

Kasutuselt kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1459/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. juuli 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
remdesiviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Ravim sisaldab naatriumsulfobutüülbetadeksi, soolhapet ja naatriumhüdroksiidi, lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1459/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT (INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI PULBER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Veklury 100 mg kontsentraadi pulber

remdesiviir

Intravenoosne infusioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 mg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Veklury 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber remdesiviir

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

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Veklury ja milleks seda kasutatakse

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

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

Veklury't kasutatakse COVID-19 raviks:

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

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

Teile ei manustata tavaliselt Veklury't, kui:

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Veklury kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- **kui teil on neeruprobleeme.** Kui teil on neeruprobleeme, võib teie arst teid jälgida, et veenduda ravi ohutuses.

- **kui teil on immuunpuudulikkus.** Kui teie immuunsüsteem ei tööta korralikult, siis võib teie arst teid hoolikamalt jälgida, et veenduda ravi mõjumises.

Infusioonijärgsed reaktsioonid

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

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

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

Vereanalüüsid enne ravi ja ravi ajal

Kui teile kirjutatakse välja Veklury, võidakse teile teha enne ravi algust vereanalüüsid. Veklury'ga ravitavatele patsientidele võidakse teha ravi ajal iga päev vereanalüüse, lähtudes tervishoiutöötaja otsusest. Nende analüüsides kontrollitakse neeruprobleemide esinemist.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Veklury

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

Ärge võtke klorokviini ega hüdroksüklorokviini samaaegselt Veklury'ga.

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

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase või kui te arvate end olevat rase. Ei ole piisavalt teavet, et olla kindel, kas Veklury't on raseduse esimesel trimestril ohutu kasutada. Veklury't võib anda ainult siis, kui ravi võimalikud kasud kaaluvad üles võimalikud riskid emale ja sündimata lapsele. **Arutage oma arstiga tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadust ravi ajal Veklury'ga.**

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te imetate last. Veklury tungib rinnapiima väga väikestes kogustes. Kuna Veklury kasutamise kohta imetamise ajal on kogemusi piiratult, siis peate oma arstiga põhjalikult arutama, kas ravi ajal imetamist jätkata või see katkestada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt ei mõjuta Veklury teie autojuhtimise võimet.

Veklury sisaldab tsüklodekstriini

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

Veklury sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 212 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 100 mg annuseühikus. See on võrdne 10,6%-ga maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Veklury't teile manustatakse

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

Soovitatav annus täiskasvanutele ja lastele

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

Kui kaua ravi kestab

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

Veklury infusiooni manustamise üksikasjad leiate jaotisest „Juhised tervishoiutöötajatele“.

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked või muutuda raskeks:

Harvad

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 1000-st)

- Allergilised reaktsioonid infusiooni ajal või järel. Haigusnähud võivad olla:
 - vererõhu või pulsisageduse muutused;
 - madal hapnikusisaldus veres;

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

Teadmata

(esinemissagedust ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik hinnata)

- Anafülaktilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk (äkilised eluohtlikud allergilised reaktsioonid)
- Sümptomid on samad nagu allergilistel reaktsioonidel, ent reaktsioon on raskem ja nõuab kohest arstiabi.

- Siinusbradükardia (südame löögisagedus tavalisest aeglasem).

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

Muud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

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

Sagedased kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Veklury't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Veklury sisaldab

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

Kuidas Veklury välja näeb ja pakendi sisu

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

Veklury on saadaval pappkarpides, milles on 1 viaal.

Müügiloo hoidja ja tootja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Lisateavet vt ravimi omaduste kokkuvõttest.

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

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

Ravi kokkuvõte

Veklury on ette nähtud COVID-19 raviks:

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

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

Tabel 1. Soovitatav annus täiskasvanutele ja lastele

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

Tabel 2. Ravi kestus

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

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

Kui see on kliiniliselt asjakohane, tuleb patsientidel kontrollida enne ravi alustamist remdesiviiriga ja ravi ajal neerufunktsiooni.

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

Pulbri manustamiskõlblikuks muutmine

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

- Lisage viaali sobivas suuruses süstla ja nõela abil 19 ml steriilset süstevett ja sisestage nõel läbi viaali punnkorgi keskosa.
- Selle tulemusena saate 5 mg/ml remdesiviiri lahuse.
 - Kui vaakum ei ole piisav, et tõmmata steriilset süstevett viaali, hävitage viaal.
- Kasutage remdesiviiri pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks üksnes steriilset süstevett.
- Seejärel raputage viaali kohe 30 sekundit.
- Laske viaali sisul 2 kuni 3 minutit seista. Tulemuseks peab olema läbipaistev lahus.
- Kui pulber ei ole täielikult lahustunud, raputage viaali uuesti 30 sekundit ja laske viaali sisul 2 kuni 3 minutit seista. Korrake seda protseduuri seni, kuni pulber on täielikult lahustunud.
- Kontrollige viaali, et konteiner ja sulgur oleksid defektideta ning lahuses ei oleks nähtavaid osakesi.
- Kasutada tohib ainult selgeid ja nähtavate osakesteta lahuseid.
- Lahjendage kohe pärast lahustamist.

Lahjendage kontsentraati naatriumkloriidi lahusega

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

Lahjendamisjuhised täiskasvanud patsientidele ja lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg

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

Tabel 3. Lahjendamisjuhised

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

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

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

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

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

Infusiooni manustamine

- Kasutada tingimustes, kus on võimalik tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia ravi.
- Manustage lahjendatud lahus 30 kuni 120 minuti jooksul tabelis 4 või tabelis 5 näidatud kiirusel.
- Pärast infusiooni loputage infusioonisüsteemi vähemalt 30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.
- Lahjendatud lahust ei tohi manustada koos teiste ravimitega samas intravenoosse infusioonitee kaudu. Veklury sobivus teiste i.v. lahuste ja ravimitega peale naatriumkloriidi lahuse ei ole teada.

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

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

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

Infusioonikoti maht	Infusiooni kestus	Infusiooni kiirus ^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. Infusiooni kiirust võib reguleerida vastavalt infundeeritava kogumahule.

Jälgige võimalike kõrvaltoimete teket ja teatage neist

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

Veklury turvaline säilitamine

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

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

Infoleht on viimati uuendatud