I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

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 betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Veklury ir paredzēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem (vismaz 4 nedēļas veciem 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);
- 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 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.	Katru dienu **3 dienas**, sākot pēc iespējas agrāk pēc COVID-19 diagnozes noteikšanas un 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.

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
Nav nepieciešams pielāgot remdesivīra devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem, kam veic dialīzi. Tomēr drošuma dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību (*end stage renal disease – ESRD*) ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu), un tie ir balstīti uz 5 dienu ilgu ārstēšanas periodu. Remdesivīra ievadīšanas laika noteikšanai dialīze nav jāņem vērā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Nav nepieciešams pielāgot remdesivīra devu pacientiem ar viegliem, vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B, C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr drošuma dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti un balstīti tikai uz vienas 100 mg devas saņemšanu.

Pediatriskā populācija
Remdesivīra drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 4 nedēļām un kuru ķermeņa masa ir mazāka par 3 kg līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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[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 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.

Nieru darbības traucējumi

Ja tas ir klīniski pamatoti, pacientiem ir jānosaka aGFĀ pirms remdesivīra saņemšanas un tā saņemšanas laikā. Drošuma dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un *ESRD*, par ko ziņots pētījumā GS-US-540-5912, bija salīdzināmi ar zināmo remdesivīra drošuma profilu. Tomēr par šo pacientu populāciju ir pieejami ierobežoti drošuma dati. Tāpēc, ņemot vērā daudz lielāko GS-441524 metabolīta iedarbību, pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem un *ESRD* ir stingri jāuzrauga, vai ārstēšanas ar remdesivīru laikā nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

Šīs zāles satur 212 mg nātrija katrā 100 mg devā. Tas ir līdzvērtīgi 10,6% PVO ieteicamās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

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 paredzama.	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 paredzama.	Remdesivīra devas pielāgošana nav nepieciešama, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem.

PIEZĪME. Mijiedarbības pētījumi veikti ar veseliem brīvprātīgajiem.

Remdesivīra ietekme uz citām zālēm
Remdesivīrs nav klīniski nozīmīgs CYP3A4, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitors. *In vitro* remdesivīrs ir UGT1A1, MATE1, OAT3 un OCT1 inhibitors; tomēr nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar remdesivīru un šo enzīmu vai transportētājvielu substrātiem.

Remdesivīrs nav klīniski nozīmīgs CYP3A4 inducētājs. Remdesivīrs inducēja CYP1A2 *in vitro*; tomēr nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar remdesivīru un CYP1A2 substrātiem.

Ar remdesivīru ir veikti zāļu mijiedarbības pētījumi. 6. tabulā ir apkopota informācija par remdesivīra ietekmi uz pētīto zāļu farmakokinētiku.

6. tabula. Remdesivīra ietekme uz citām zālēm

Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	**Remdesivīra deva (mg)**	**Mijiedarbība Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%)**	**Ieteikums attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu**
Midazolāms 2,5 mg, vienreizēja deva	200 mg, vienreizēja deva	C_{max} ↑29% [a] AUC_{inf} ↑20% [a] Nav sagaidāma inhibīcija, remdesivīru lietojot vienlaikus ar CYP3A substrātu	Remdesivīra deva nav jāpielāgo, lietojot vienlaikus ar CYP3A substrātu
Midazolāms 2,5 mg, vienreizēja deva	200 mg, vienreizēja deva, kam seko 100 mg vienu reizi dienā (10 devas)[b]	C_{max} ↑45%[c] AUC_{inf} ↑30%[c] Nav sagaidāma indukcija, remdesivīru lietojot vienlaikus ar CYP3A substrātu.	
Pitavastatīns 2 mg, vienreizēja deva	200 mg, vienreizēja deva	C_{max} ↑5% [a] AUC_{inf} ↑17% [a] Nav sagaidāma inhibīcija, remdesivīru lietojot vienlaikus ar OATP1B1/OATP1B3 substrātu.	Remdesivīra deva nav jāpielāgo, lietojot vienlaikus ar OATP1B1/OATP1B3 substrātu

PIEZĪME. Mijiedarbības pētījumi veikti ar veseliem brīvprātīgajiem.
a. Nav ietekmes = 1,00 (0,80-1,25).
b. Midazolāms, kas lietots kopā ar pēdējo remdesivīra devu.
c. Nav ietekmes = 1,00 (0,70-1,43).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par remdesivīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu). Vairums iedarbības gadījumu notika otrajā, trešajā vai nezināmā trimestrī un pieejamie dati neuzrāda jebkādu risku.

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).

Ļoti ierobežotas pieredzes dēļ remdesivīru nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā trimestrī, ja vien sievietes klīniskais stāvoklis nepieprasa ārstēšanu ar to. Var apsvērt lietošanu grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī.

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ārstēšanas laikā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana.

Barošana ar krūti

Remdesivīrs un tā galvenais metabolīts pēc intravenozas ievadīšanas ļoti nelielos daudzumos izdalās mātes pienā. Klīniskā ietekme uz zīdaini nav paredzama mazās pārneses caur mātes pienu un vājās perorālās biopieejamības dēļ.

Tā kā klīniskā pieredze ir ierobežota, lēmums par barošanu ar krūti terapijas laikā jāpieņem pēc rūpīga individuāla ieguvuma un riska izvērtējuma.

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

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

7. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Biežums	**Nevēlamā blakusparādība**
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	paaugstināta jutība
Nav zināmi	anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Nav zināmi	sinusa bradikardija*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	paaugstināts transamināžu līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	izsitumi
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	pagarināts protrombīna laiks
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
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 veseliem brīvprātīgajiem alanīnaminotransferāzes (ALAT), aspartātaminotransferāzes (ASAT) vai abu paaugstināšanās pētāmām personām, kuras saņēma remdesivīru, bija 1,25 līdz 2,5 reizes lielāka par normas augšējo robežvērtību (NAR) (10 %) vai 2,5 līdz 5 reizes lielāka par NAR (4%). Klīniskajos pētījumos, kas veikti pacientiem ar COVID-19, paaugstināta transamināžu līmeņa gadījumu skaits tiem pacientiem, kuri saņēma remdesivīra devas, un pacientiem, kuri saņēma placebo vai standarta ārstēšanu, bija līdzīgs.

Pagarināts protrombīna laiks
Klīniskajā pētījumā (NIAID ACTT-1) COVID-19 pacientiem pagarināta protrombīna laika vai INR (galvenokārt 2 reizes mazāks par NAR) biežums bija lielāks pacientiem, kas saņēma remdesivīru, salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo. Netika novērota nekāda atšķirība asiņošanas notikumos abās grupās. Pētījumā GS-US-540-9012 pagarināta protrombīna laika vai palielināta INR sastopamība bija līdzīga pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru, salīdzinot ar placebo.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Pētījumā GS-US-540-5912 163 hospitalizētie pacienti ar apstiprinātu Covid-19 un akūtu nieru bojājumu, hronisku nieru slimību vai *ESRD,* kam veic hemodialīzi, saņēma remdesivīru līdz 5 dienām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Šo pacientu drošuma dati tika salīdzināti ar remdesivīra zināmo drošuma profilu. Šajā pašā pētījumā protrombīna laika pagarināšanās vai INR palielināšanās sastopamība bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar remdesivīru salīdzinājumā ar placebo, un starp abām grupām netika novērotas nekādas atšķirības saistībā ar asiņošanas notikumu rašanās biežumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā 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) ar pacientiem, 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

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. Vienā klīniskās farmakoloģijas pētījumā 60 veselām personām 30 minūšu laikā vienreizējas devas veidā tika ievadīts remdesivīrs 600 mg, kas atbilst 3 reizes lielākai terapeitiskajai piesātinošajai devai 200 mg. Par sliktu dūšu un/vai vemšanu (1.-2. pakāpe) ziņots 33 (55%) personām. Vienai personai (2%) bija paaugstināts ASAT un ALAT līmenis (4. pakāpe) bez bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Remdesivīrs ir adenozīna nukleotīda priekšzāles, kas saimniekšūnās metabolizējas, veidojot farmakoloģiski aktīvo nukleozīda trifosfāta metabolīta formu. Remdesivīra trifosfāts darbojas kā adenozīna 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 termināciju 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 pretvīrusa aktivitāti (EC_{50} vērtības 2,8 reizes mazākas par *in vitro* jutības robežvērtību) pret SARS-CoV-2 variantu klīniskajiem izolātiem, salīdzinot ar iepriekšējo SARS-CoV-2 līnijas (A līnija) izolātu, tostarp alfa (B.1.1.7), bēta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), epsilona (B.1.429), zēta (P.2), jota (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37) un omikrona variantiem (tostarp B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.86, 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, EG.5.1.4, FL.22, HK.3, HV.1, JN.1, XBB, XBB.1.5, XBB.1.5.72, XBB.1.16, XBB.2.3.2, XBC.1.6 un XBF). Šiem variantiem EC_{50} vērtība ir robežās no 0,2 līdz 2,3, salīdzinot ar iepriekšējo SARS-CoV-2 līnijas (A līnija) izolātu. Izmantojot SARS-CoV-2 replikona sistēmu, remdesivīrs saglabāja līdzīgu pretvīrusa aktivitāti (EC_{50} vērtības 2,5 reizes mazākas par *in vitro* jutības robežvērtību) pret omikrona apakšvariantiem JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, LB.1 un XBB.1.9.2, salīdzinot ar pirmatnējā tipa atsauces replikonu (B līnija).

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_{50} palielinājumu no 2,7 līdz 10,4 reizēm. Individuāli ievadot pirmatnējā tipa rekombinantajā vīrusā ar vietas mērķētu mutaģenēzi, 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 piešķīra 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 patoģenēzi 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 remdesivīru, salīdzinājumā ar placebo bija līdzīgs. Diviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru, tika novērotas RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcijas, kas iepriekš bija identificētas rezistences atlases eksperimentos (V792I vai C799F) un saistītas ar nelielām remdesivīra jutības izmaiņām (≤ 3,4 reizes). Neviena cita RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcija, kuru novēroja ar remdesivīru ārstētajiem pacientiem, nebija saistīta ar rezistenci pret remdesivīru.

Pētījumā GS-US-540-5773 no 19 ar remdesivīru ārstētajiem pacientiem, par kuriem bija pieejami sākumstāvokļa un pēcsākumstāvokļa sekvencēšanas dati, četriem pacientiem tika novērotas vīrusa RNS atkarīgās RNS polimerāzes (nsp12) substitūcijas. Novērotās substitūcijas T76I, A526V, A554V un C697F nebija saistītas ar rezistenci pret remdesivīru (jutības izmaiņas ≤ 1,45 reizes). Substitūcijas E665K ietekmi uz remdesivīra jutību nevarēja noteikt replikācijas trūkuma dēļ.

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 remdesivīru, salīdzinājumā ar placebo bija līdzīgs. Vienam pacientam, kurš tika ārstēts ar remdesivīru, 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 remdesivīru ārstētajiem pacientiem, nebija saistīta ar rezistenci pret remdesivīru.

Pētījumā GS-US-540-5912 60 pacientiem, par kuriem bija pieejami sākumstāvokļa un pēcsākumstāvokļa sekvencēšanas dati, vīrusa RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcija tika atklāta 8 pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru. Četriem pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru, tika novērota RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcija (M794I, C799F vai E136V), kas bija saistīta ar remdesivīra jutības samazināšanos *in vitro* (≤3,5 reizes). Neviena cita RNS atkarīgās RNS polimerāzes substitūcija, kuru novēroja ar remdesivīru 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 nebija 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). Viegla/vidēji smaga slimība tika definēta kā SpO2 > 94% un elpošanas biežums < 24 ieelpas/min., bez papildu skābekļa pievades; un smaga slimība tika definēta kā SpO2 ≤ 94%, elpojot telpā esošo gaisu, elpošanas ātrums ≥ 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.

Sākumstāvoklī 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 rādītājs 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 rādītājs 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 rādītājs 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 rādītājs 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 rādītājs 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 rādītājs 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[a] 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)
29 dienu mirstība	4,1	12,8	21,8	20,6
Riska attiecība[b] (95% TI)	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 Koksa 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 ≤ 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 rādītājs) [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 rādītājs) [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 ≥ 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 ≥ 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^2. 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 biomarķieru 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 biomarķieru 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.

Pētījums GS-US-540-5912 pacientiem ar Covid-19 un nieru darbības traucējumiem
Randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums (pētījums GS-US-540-5912), kurā novērtēja 200 mg remdesivīra lietošanu vienu reizi dienā vienu dienu, kam sekoja 100 mg remdesivīra lietošana vienu reizi dienā četras dienas (kopā intravenozā terapija ilga piecas dienas) 243 hospitalizētiem pieaugušiem pacientiem ar apstiprinātu Covid-19 un nieru darbības traucējumiem. Pētījumā tika iekļauti 90 pacienti (37%) ar akūtu nieru bojājumu (definē kā seruma kreatinīna līmeņa palielinājumu par 50% 48 stundu periodā, kas saglabājās ≥6 stundas, neskatoties uz atbalstošo aprūpi), 64 pacienti (26%) ar hronisku nieru slimību (aGFĀ < 30 ml/minūtē) un 89 pacienti (37 %) ar *ESRD* (aGFĀ < 15 ml/minūtē), kam bija nepieciešama hemodialīze. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 un stratificēti atbilstoši *ESRD*, nepieciešamībai izmantot lielu skābekļa plūsmu un reģionam (ASV un citur), lai saņemtu remdesivīru (n = 163) vai placebo (n = 80) un standarta aprūpi.

Sākotnēji vidējais vecums bija 69 gadi (62% pacientu bija vismaz 65 gadus veci); 57% pacientu bija vīrieši, 67% bija baltās rases, 26% bija melnādainie un 3% bija aziātu izcelsmes. Visbiežākie sākotnējie riska faktori bija hipertensija (89%), cukura diabēts (79%) un kardiovaskulāras vai cerebrovaskulāras slimības (51%); riska faktoru sadalījums bija līdzīgs abās ārstēšanas grupās. Kopā 45 pacientiem (19%) pievadīja lielu skābekļa plūsmu, 144 (59%) saņēma mazu skābekļa plūsmu, un 54 (22%) sākotnēji elpoja paši; nevienam pacientam neveica invazīvu mehānisko ventilāciju (IMV). Kopā 182 pacientiem (75%) neveica nieru aizstājterapiju, un 31 pacients (13%) bija saņēmis Covid-19 vakcīnu. Pētījums beidzās priekšlaikus tā īstenošanas problēmu dēļ, un tajā nebija pietiekamas iespējas novērtēt primāros (jebkādas cēloņa izraisītas nāves vai IMV līdz 29. dienai) un sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus, jo pētījumā tika iesaistīts mazs skaits dalībnieku, nekā bija ieplānots.

QT intervāls

Padziļinātā QT/QTc pētījumā, kurā 60 veselām personām ievadīja 600 mg remdesivīra kā vienreizēju terapiju, netika novērota ietekme uz QTc intervālu.

Pediatriskā populācija

Pētījums GS-US-540-5823 ir vienas grupas, atklāts klīniskais pētījums, kurā tika iekļauti 58 pacienti no dzimšanas brīža līdz 18 gadu vecumam un tika vērtēta remdesivīra farmakokinētika un drošums pediatriskiem 53 pacientiem ar COVID-19, 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.

Zīdaiņi, bērni un pusaudži (kohortas 1–4 un 8) (n=53): pacienti ar ķermeņa masu ≥ 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 ≥ 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.

Sākumstāvokļa vecuma mediāna bija 7 gadi (diapazons: no 0,1 līdz 17 gadi); 57% pacientu bija sieviešu dzimuma; masas mediāna bija 24,6 kg (diapazons: no 4 kg līdz 192 kg). Kopumā 19 pacienti (37%) bija ar aptaukošanos (ĶMI vecumam ≥ 95. procentile); attiecīgi 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) un 4 (80%) pacienti 1., 2., 3., 4. un 8. grupā. Sākumstāvoklī 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.

Kohortās 1–4 un 8 klīniskā stāvokļa mediānas (1. kvartile, 3. kvartile) izmaiņas no sākumstāvokļa (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 sākumstāvoklī bija ≤ 5 punkti, 75,0% (39/52) bija klīniskā stāvokļa uzlabošanās par ≥ 2 punktiem 10. dienā; laika mediāna (1. kvartile, 3. kvartile) līdz atveseļošanai 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, kas ietilpa šajās kohortās, pētījuma laikā nomira.

Jaundzimušie, priekšlaicīgi dzimušie jaundzimušie un zīdaiņi (kohortas 5–7) (n=5): Pilnībā iznēsātiem jaundzimušajiem, kuri bija vecumā no 14 līdz 28 dienām un ar ķermeņa masu vismaz 2,5 kg, 1. dienā saņēma remdesivīru 5 mg/kg, bet turpmākās dienas – remdesivīru 2,5 mg/kg vienu reizi dienā; pilnībā iznēsātiem jaundzimušajiem, kuri bija jaunāki par 14 dienām un dzimšanas brīdī ar ķermeņa masu vismaz 2,5 kg, priekšlaicīgi dzimušajiem un zīdaiņiem, kuri bija jaunāki par 56 dienām un dzimšanas brīdī ar ķermeņa masu vismaz 1,5 kg, 1. dienā saņēma remdesivīru 2,5 mg/kg un turpmākās dienas – remdesivīru 1,25 mg/kg vienu reizi dienā. Šiem pacientiem drošums un efektivitāte netika noteikta. Pētījuma laikā nenomira neviens pacients, kas ietilpa šajās kohortās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Remdesivīra farmakokinētiskās īpašības ir pētītas veseliem 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 ilgas 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 [^{14}C]-remdesivīra devas ievadīšanas veselām personām ^{14}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 [^{14}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[a] pēc 100 mg remdesivīra intravenozas ievadīšanas pieaugušajiem ar COVID-19

Parametri Vidēji[b] (95%TI)	**Remdesivīrs**	**GS-441524**	**GS-704277**
C_{max} (ng/ml)	1650 (1570; 1730)	85,0 (78,8; 91,7)	128 (118; 139)
AUC_{tau} (ng•h/ml)	983 (946; 1020)	1410 (1290; 1530)	229 (219; 241)
C_{tau} (ng/ml)	NK	38,8 (35,7; 42,2)	NK

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

a Populācijas farmakokinētikas aprēķini pēc 3 dienu 30 minūšu ilgas remdesivīra intravenozas infūzijas (pētījums GS-US-540-9012, n=148).

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-441524 un GS-704277) farmakokinētiku. GS-441524 metabolīta farmakokinētiskā iedarbība hospitalizētiem COVID-19 pacientiem vecumā ≥ 60 gadi bija nedaudz palielināta, tomēr šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Grūtniecība

Pētījumā CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) remdesivīra un tā metabolītu (GS-441524 un GS-704277) vidējā iedarbība (AUC_{tau}, C_{max}, un C_{tau}) starp grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā bez grūtniecības bija līdzīga.

Pediatriskie pacienti

Lai prognozētu farmakokinētisko iedarbību 50 pediatriskiem pacientiem vecumā no ≥ 28 dienām līdz < 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 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 apkopotos datus no pētījumiem veseliem cilvēkiem, pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ar COVID-19. Ģeometriskā vidējā iedarbība (AUC_{tau}, C_{max} un C_{tau}) pacientiem vecumā no ≥ 28 dienām līdz < 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 3 kg (kohortas 1–4 un 8, n=50) ievadītajām devām bija par 1% – 40% lielāka remdesivīra gadījumā, par 26% mazāka līdz 4% lielāka GS-441524 un par 13% mazāka līdz 95% lielāka GS-704277, salīdzinot ar pieaugušajiem hospitalizētiem pacientiem ar COVID-19. Atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Palīgvielas SBECD iedarbība plazmā kopumā bija līdzīga visiem pediatriskajiem pacientiem ar GS-US-540-5823 pētījumā lietotajām devām, un tā bija līdzīga salīdzinājumā ar pieaugušajiem, kuriem ir normāla nieru darbība, lai gan dati ir ļoti ierobežoti.

10. tabula. Remdesivīra līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametri[a] plazmā, GS-441524 un GS-704277 aprēķins pediatriskiem un pieaugušajiem hospitalizētiem COVID-19 pacientiem

Parametri Vidēji[b]	Pediatriskie pacienti					Pieaugušie hospitalizētie pacienti (N=289)
	1. grupa	8. grupa	2. grupa	3.grupa	4.grupa	
	12 līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu ≥40 kg (N=12)	<12 gadi un ar ķermeņa masu ≥40 kg (N=5)	28 dienas līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu no 20 līdz <40 kg (N=12)	228 dienas līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu no 12 līdz <20 kg (N=11)	28 dienas līdz <18 gadi un ar ķermeņa masu no 3 līdz <12 kg (N=10)	
Remdesivīrs						
C_{max} (ng/ml)	2220	2440	2990	2570	2460	2160
AUC_{tau} (h•ng/ml)	1450	1430	1990	1940	1500	1420
GS-441524						
C_{max} (ng/ml)	85,3	96,5	106	105	120	116
AUC_{tau} (h•ng/ml)	1480	1460	1520	1530	1660	1930
C_{tau} (ng/ml)	44,1	42,3	44,5	44,3	47,8	55,3
GS-704277						
C_{max} (ng/ml)	163	219	367	223	267	188
AUC_{tau} (h•ng/ml)	390	351	574	390	390	400

a FK parametri tika simulēti, izmantojot PopPK modelēšanu ar 0,5 stundas ilgumu remdesivīra infūzijām.
b Vidējais ģeometriskais aprēķins.
Pediatriskie 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 tā metabolītu (GS-441524 un GS-704277) un palīgvielas SBECD farmakokinētika tika novērtēta veselām personām, kā arī pacientiem ar viegliem (aGFĀ 60-89 ml/minūtē), vidēji smagiem (aGFĀ 30-59 ml/minūtē), smagiem (aGFĀ 15-29 ml/minūtē) nieru darbības traucējumiem vai ar *ESRD* (aGFĀ < 15 ml/minūtē), kuriem veica vai neveica hemodialīzi, pēc vienreizējas remdesivīra devas līdz 100 mg (11. tabula), kā arī 3. fāzes pētījumā ar Covid-19 pacientiem ar izteikti samazinātu nieru darbību (aGFĀ < 30 ml/minūtē), kuri 1. dienā saņēma 200 mg remdesivīra, kam 2. līdz 5. dienā sekoja 100 mg remdesivīra (12. tabula).

Remdesivīra farmakokinētisko iedarbību neietekmēja nieru darbība vai remdesivīra lietošanas laiks gandrīz vienlaikus ar dialīzi. GS-704277, GS-441524 un SBECD iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi līdz 2,8, 7,9 un 20 reizēm lielāka salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību, kas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu rezultātu, pamatojoties uz ierobežotu pieejamo drošuma datu apjomu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus, kuriem veic dialīzi, remdesivīra deva nav jāpielāgo.

11. tabula. Remdesivīra vienas devas un metabolītu (GS-441524 un GS-704277) farmakokinētisko parametru[a] statistiskais salīdzinājums pieaugušiem pacientiem ar samazinātu nieru darbību[b] (viegli, vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi un *ESRD*) un pieaugušiem pacientiem[a] ar normālu nieru darbību

GLSM rādītājs[c] (90 % TI)	60-89 ml minūtē N=10	30-59 ml minūtē N=10	15-29 ml minūtē N=10	<15 ml minūtē		
				Pirms hemodialīzes N=6	Pēc hemodialīzes N=6	Bez dialīzes N=3
Remdesivīrs						
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)

TI = ticamības intervāls; GLSM (geometric least-squares mean) = ģeometriskais mazāko kvadrātu vidējais a Iedarbību aprēķināja, izmantojot nekompartmentālo analīzi no īpaša 1. fāzes nieru darbības traucējumu pētījuma GS-US-540-9015; tika lietotas vienreizējas devas līdz 100 mg; katram pacientam ar nieru darbības traucējumiem bija atbilstošs pieaugušais pacients ar normālu nieru darbību (aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m^2), tādu pašu dzimumu un līdzīgu ķermeņa masas indeksu (ĶMI (± 20 %) un vecumu (± 10 gadi)
Pacienti ar samazinātu nieru darbību un atbilstošie pieaugušie pacienti ar normāli nieru darbību saņēma tādu pašu remdesivīra devu

b aGFĀ aprēķināja, izmantojot nieru slimību diētas modifikācijas vienādojumu, un norādīja kā ml/min/1,73 m^2

c Rādītājs aprēķināts testa FK parametru salīdzināšanai (pacientiem ar samazinātu nieru darbību) ar atsauci (pacientiem ar normālu nieru darbību)

d AUC_{0-72h} pacientiem ar hemodialīzi

12. tabula. Remdesivīra un tā metabolītu (GS-441524 un GS-704277) farmakokinētiskie parametri[a] pēc remdesivīra i.v. ievadīšanas (200 mg 1. dienā, kam sekoja 100 mg dienā 2. līdz 5. dienā) pieaugušajiem ar Covid-19 un ievērojami samazinātu nieru darbību (aGFĀ < 30 ml/min/1,73m^2)

Parametrs Vidējais[b] (5., 95. procentīle)	Remdesivīrs	GS-441524	GS-704277
C_{max} (ng/ml)	2090 (890; 4360)	349 (72,4; 818)	232 (61,9; 613)
AUC_{tau} (h•ng/ml)	1700 (1030; 2970)	7580 (1630; 18 600)	919 (509; 1620)

a Populācijas farmakokinētikas aprēķini pēc 5 dienu 30 minūšu ilgas remdesivīra intravenozas infūzijas (pētījums GS-US-540-5912, n=90).

b Vidējais ģeometriskais aprēķins.

Aknu darbības traucējumi
Remdesivīra un tā metabolītu (GS-441524 un GS-704277) farmakokinētika tika izvērtēta veseliem pacientiem un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pēc vienas 100 mg remdesivīra devas saņemšanas. Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, remdesivīra un GS-704277 vidējā iedarbība (AUC_{inf}, C_{max}) bija līdzvērtīga vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un līdz 2,4 reizēm lielāka smagu aknu darbības traucējumu gadījumā; tomēr pieaugums netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

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

Mijiedarbība
In vitro:
Remdesivīrs inhibēja CYP3A4. Fizioloģiski nozīmīgā koncentrācijā (līdzsvara stāvoklī) remdesivīrs vai tā metabolīti GS-441524 un GS-704277 neinhibēja CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2D6. Remdesivīrs nav laikatkarīgs CYP450 enzīmu inhibitors.

Remdesivīrs inducēja CYP1A2 un potenciāli CYP3A4, bet ne CYP2B6.

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.

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

Remdesivīrs inhibēja OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 un OATP1B3. Fizioloģiski nozīmīgā koncentrācijā remdesivīrs un tā metabolīti neinhibēja P-gp un BCRP (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vivo:
Pamatojoties uz remdesivīra mijiedarbības pētījumiem, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar CYP1A2, CYP3A4 (ieskaitot deksametazonu), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 un OATP1B3 substrātiem.

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 pārbaužu 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 grūsniem dzīvniekiem remdesivīra galvenā asinsritē cirkulējošā metabolīta (GS-441524) sistēmiskās iedarbības līmenī (AUC), kas bija 4 reizes lielāks par iedarbību cilvēkiem, saņemot RHD.

Žurkām prenatālā un postnatālā 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 nātrija sāls
Sālsskābe (pH regulēšanai) (E507)
Nātrija 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, un ievadiet adatu flakona aizbāžņa vidū.
  - 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 nejaušu 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 pediatriskie pacienti (ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)
- Izmantojiet 13. tabulu, lai noteiktu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām tilpumu, kas ir jāizvelk no infūzijas maisa.

13. 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 13. tabulā.
- Izvelciet nepieciešamo tilpumu izšķīdinātā remdesivīra, izmantojot atbilstoša izmēra šļirci, kā norādīts 13. tabulā. Izmetiet neizlietoto daļu, kas palikusi remdesivīra flakonā.
- Pārnesiet nepieciešamo izšķīdinātā remdesivīra daudzumu uz izvēlēto infūzijas maisu.
- Saudzīgi apvērsiet 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).

Pediatriskie 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 https://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 atsauces 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

MARĶĒJUMA 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, sālsskābi 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

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

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);
- 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 nesaņemsiet 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 nieru problēmas.** Jūsu ārsts var Jūs uzraudzīt, ja Jums ir nieru darbības traucējumi, lai pārliecinātos par Jūsu drošību;
- **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 var veikt asins pārbaudes. Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar Veklury, var veikt asins pārbaudes pēc veselības aprūpes speciālista norādījumiem. Šīs pārbaudes ir vajadzīgas, lai noteiktu nieru problēmas.

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 pirmajā trimestrī. Veklury drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums no ārstēšanas atsver iespējamos riskus mātei un nedzimušajam bērnam. **Apspriediet ar ārstu nepieciešamību lietot efektīvu kontracepcijas metodi Veklury terapijas laikā**.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Veklury izdalās cilvēka krūts pienā ļoti nelielos daudzumos. Tā kā pieredze par lietošanu barošanas ar krūti laikā ir ierobežota, rūpīgi pārrunājiet ar ārstu, vai turpināt vai pārtraukt barošanu ar krūti Veklury terapijas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nav paredzams, 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.

Veklury satur nātriju
Šīs zāles satur 212 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 100 mg devā. Tas ir līdzvērtīgi 10,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

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)**
1. diena (vienreizēja sākotnējā deva)	200 mg	200 mg	5 mg uz kg ķermeņa masas
2. diena un turpmāk (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 **pneimonija un kuriem nepieciešama papildu skābekļa pievade**	Katru dienu **vismaz 5 dienas.** Var pagarināt **kopā līdz 10 dienām.**	Katru dienu **vismaz 5 dienas.** Var pagarināt **kopā līdz 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 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.	Katru dienu **3 dienas**, sākot 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.	Katru dienu **3 dienas**, sākot 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.

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 betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

Veklury ārējais izskats un iepakojums
Veklury 100 mg pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balts, pelēcīgs līdz dzeltens pulveris, kas pirms ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā ir jāsagatavo 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

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

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

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

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

Lietuva
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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://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 jāsagatavo 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);
- 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

	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.	Katru dienu **3 dienas**, sākot pēc iespējas agrāk pēc COVID-19 diagnozes noteikšanas un 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.

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

Atbilstoši klīniskajiem apstākļiem pacientiem pirms remdesivīra saņemšanas uzsākšanas un tās laikā jāpārbauda nieru darbība.

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, un ievadiet adatu flakona aizbāžņa centrā.
- 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 pediatriskiem 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

Deva	Izmantojamā infūzijas maisa lielums	Cik daudz nātrija hlorīda šķīduma ir jāizvelk no infūzijas maisa un jāiznīcina	Izšķīdinātā Veklury 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 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.
- Pārnesiet 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 pediatriskiem 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 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.

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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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[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 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 jebkādām 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 līdz pelēcīgs, līdz 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, pēc pulvera izšķīdināšanas iegūto šķīdumu vai atšķaidīto šķīdumu.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .