

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Veklury 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampullo sisältää 100 mg remdesiviiriä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektioampullo sisältää remdesiviiriliuosta, jonka pitoisuus on 5 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampullo sisältää 3 g beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten). Valkoinen, luonnonvalkoinen tai keltainen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Veklury on tarkoitettu koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoitoon

- aikuisille ja pediatrialle potilaille (vähintään 4 viikon ikäisille, joiden paino on vähintään 3 kg), joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähappea (pieni- ja suurivirtauksista happihoitoa tai muuta noninvasiivista ventilaatiota hoidon alussa)
- aikuisille ja pediatrialle potilaille (joiden paino on vähintään 40 kg), jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski

(ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Remdesiviiriä saavia potilaita on seurattava (ks. kohta 4.4).

Remdesiviiriä avohoidossa saavia potilaita on seurattava paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Valmistetta on käytettävä sellaisissa olosuhteissa, joissa vaikeiden yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksian, hoito on mahdollista.

Annostus

Taulukko 1: Suositeltu annos aikuisille ja pediatriisille potilaille

	Infuusiona laskimoon		
	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 40 kg)	Vähintään 4 viikon ikäiset pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)
Päivä 1 (yksi latausannos)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Päivästä 2 alkaen (kerran vuorokaudessa)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Taulukko 2: Hoidon kesto

	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 40 kg)	Vähintään 4 viikon ikäiset pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)
Potilaat, joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähappea	Kerran vuorokaudessa vähintään 5 vuorokauden ja enintään 10 vuorokauden ajan.	Kerran vuorokaudessa vähintään 5 vuorokauden ja enintään 10 vuorokauden ajan.	Kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.
Potilaat, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut vaikean COVID-19- taudin kehittymisen riski	Kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan, alkaen mahdollisimman pian COVID-19- diagnoosin jälkeen ja 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta.	Kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan, alkaen mahdollisimman pian COVID-19-diagnoosin jälkeen ja 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta.	Ei sovellu.

Erityispotilasryhmät

Ikäkkäät

Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien dialyysipotilaat. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, on kuitenkin niukasti turvallisuustietoja (ks. kohta 4.4), ja tiedot perustuvat viisi päivää kestävään hoitoon. Dialyysi ei vaikuta remdesiviirin annon ajoitukseen (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, B tai C) (ks. kohta 5.2). Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on kuitenkin niukasti turvallisuustietoja, ja tiedot perustuvat 100 mg:n kerta-annokseen.

Pediatriiset potilaat

Remdesiviirin turvallisuutta ja tehoa alle 4 viikon ikäisten ja alle 3 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Immuunipuutospotilaat

Remdesiviirin turvallisuutta ja tehoa immuunipuutospotilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja on saatavilla vain vähän (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Laskimoon.

Remdesiviiri annetaan käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon.

Sitä ei saa antaa pistoksena lihakseen (i.m.).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Taulukko 3: Suositeltu infuusionopeus aikuisilla ja vähintään 40 kg painavilla pediatriasilla potilailla – käyttökuntoon saatettu ja laimennettu remdesiviirikuiva-aine (välkonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos)

Infuusiopussin tilavuus	Infuusion kesto	Infuusionopeus
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

Taulukko 4: Suositeltu infuusionopeus vähintään 4 viikon ikäisillä pediatriasilla potilailla, joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg – käyttökuntoon saatettu ja laimennettu remdesiviirikuiva-aine (välkonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos)

Infuusiopussin tilavuus	Infuusion kesto	Infuusionopeus ^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 Infuusionopeutta voidaan säätää infuusionesteen kokonaismäärän perusteella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys, mukaan lukien infuusioon liittyvät ja anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien infuusioon liittyviä ja anafylaktisia reaktioita, on havaittu remdesiviirin annon aikana ja sen jälkeen. Oireita voivat olla hypotensio, hypertensio, takykardia, bradykardia, hypoksia, kuume, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, angioedeema, ihottuma, pahoinvointi, oksentelu, hikoilu ja lihasvärinä. Tällaisten oireiden estämiseksi voidaan harkita hitaampia infuusionopeuksia siten, että infuusion enimmäisaika on 120 minuuttia. Seuraa potilaita yliherkkyysreaktioiden varalta remdesiviirin annon aikana ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Remdesiviiriä avohoidossa saavia potilaita on seurattava lääkkeenannon jälkeen paikallisen

hoitokäytännön mukaisesti. Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyyssreaktion oireita ilmenee, lopeta välittömästi remdesiviirin anto ja aloita asianmukainen hoito.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kliinisen tarpeen mukaan potilailta on määritettävä eGFR ennen remdesiviirihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita koskevat turvallisuustiedot tutkimuksesta GS-US-540-5912 olivat verrattavissa remdesiviirin tunnettuun turvallisuusprofiiliin. Tästä potilasryhmästä on kuitenkin niukasti turvallisuustietoja. Tästä syystä, ottaen huomioon merkittävästi suuremman altistuksen GS-441524-metaboliitille, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita on seurattava tarkasti haittatapahtumien varalta remdesiviirihoidon aikana (ks. kohta 5.2).

Antiviraalisen aktiivisuuden vähenemisen riski annettaessa samanaikaisesti klorokiinin tai hydroksiklorokiinin kanssa

Remdesiviirin ja klorokiinifosfaatin tai hydroksiklorokiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska *in vitro* -tiedot osoittavat, että klorokiinilla on antagonistinen vaikutus remdesiviirin solunsisäiseen metaboliseen aktivaatioon ja antiviraaliseen aktiivisuuteen (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Immuunipuutospotilaat

On epäselvää, riittääkö kolme päivää kestävä hoito viruksen hävittämiseen immuunipuutospotilailla, joilla esiintyy pitkittynyttä viruseritystä. Mahdollinen resistenssin kehittymisen riski on olemassa. Tietoja on saatavilla vain hyvin vähän.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 212 mg natriumia per 100 mg:n annos, mikä vastaa 10,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

In vitro -havaintoihin perustuvan antagonismin takia remdesiviirin samanaikaista käyttöä klorokiinifosfaatin tai hydroksiklorokiinisulfaatin kanssa ei suositella.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset remdesiviiriin

Remdesiviiri on *in vitro* plasman ja kudosten esteraasien ja lääkeaineita metaboloivan CYP3A4-entsyymin substraatti ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja P-glykoproteiini- (P-gp-) kuljettajaproteiinien substraatti. GS-704277 (remdesiviirin metaboliitti) on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti.

Remdesiviirillä tehtiin yhteisvaikutustutkimus. Taulukossa 5 on yhteenveto tutkittujen lääkkeiden farmakokineettisistä vaikutuksista remdesiviiriin ja metaboliitteihin GS-704277 ja GS-441524.

Taulukko 5: Muiden lääkkeiden vaikutus remdesiviiriin ja metaboliitteihin GS-704277 ja GS-441524

Samanaikaisesti annettu lääke Annos (mg)	Yhteisvaikutus Muutosten geometrinen keskiarvo (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Siklosporiini 400 kerta-annos	remdesiviiri: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti OATP1B1:n, OATP1B3:n ja/tai P-gp:n estäjien kanssa.	Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti OATP1B1:n ja OATP1B3:n estäjien kanssa.
Karbamatsepiini 300 kaksi kertaa vuorokaudessa	remdesiviiri: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17 % Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n indusorien tai CYP3A4:n estäjien kanssa.	Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusorien kanssa.

HUOMAUTUS: Yhteisvaikutustutkimus tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.

Remdesiviirin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Remdesiviiri ei ole kliinisesti merkittävä CYP3A4:n, OATP1B1:n tai OATP1B3:n estäjä. *In vitro* remdesiviiri on UGT1A1:n, MATE1:n, OAT3:n ja OCT1:n estäjä, mutta remdesiviirin ja näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraattien välillä ei ole odotettavissa mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Remdesiviiri ei ole kliinisesti merkittävä CYP3A4:n indusori. Remdesiviiri indusoi CYP1A2:ta *in vitro*, mutta remdesiviirin ja CYP1A2:n substraattien välillä ei ole odotettavissa mitään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Remdesiviirillä on tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Taulukossa 6 on yhteenveto remdesiviirin vaikutuksesta tutkittujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Taulukko 6: Remdesiviirin vaikutus muihin lääkkeisiin

Samanaikaisesti annettu lääke Annos (mg)	Remdesiviiri Annos (mg)	Yhteisvaikutus Muutosten geometrinen keskiarvo (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Midatsolaami 2,5 kerta-annos	200 kerta-annos	C_{max} ↑ 29 % ^a AUC_{inf} ↑ 20 % ^a Estovaikutusta ei ole odotettavissa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti CYP3A:n substraatin kanssa	Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti CYP3A:n substraatin kanssa.
Midatsolaami 2,5 kerta-annos	200 kerta-annos, minkä jälkeen 100 kerran vuorokaudessa (10 annosta) ^b	C_{max} ↑ 45 % ^c AUC_{inf} ↑ 30 % ^c Induktiota ei ole odotettavissa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti CYP3A:n substraatin kanssa	
Pitavastatiini 2 kerta-annos	200 kerta-annos	C_{max} ↑ 5 % ^a AUC_{inf} ↑ 17 % ^a Estovaikutusta ei ole odotettavissa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti OATP1B1:n/OATP1B3:n substraatin kanssa	Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa, kun remdesiviiriä annetaan samanaikaisesti OATP1B1:n/OATP1B3:n substraatin kanssa.

HUOMAUTUS: Yhteisvaikutustutkimus tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.

- a. Ei vaikutusta = 1,00 (0,80–1,25).
b. Midatsolaami annettiin viimeisen remdesiviiriannoksen kanssa.
c. Ei vaikutusta = 1,00 (0,70–1,43).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Remdesiviirin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Suurin osa altistuksista tapahtui toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tai raskauskolmannes ei ollut tiedossa, eivätkä saatavilla olevat tiedot viittaa riskeihin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia remdesiviirin tärkeimmän metaboliitin altistuksilla, jotka vastasivat suunnilleen terapeutisia altistuksia ihmisillä (ks. kohta 5.3).

Hyvin vähäisen kokemuksen vuoksi remdesiviiriä ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa sillä. Käyttöä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voidaan harkita.

Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon aikana.

Imetys

Laskimoon annettu remdesiviiri ja sen tärkein metaboliitti erittyvät äidinmaitoon hyvin pieninä määrinä. Kliinisiä vaikutuksia vauvoihin ei ole odotettavissa, koska erittyminen äidinmaitoon on vähäistä ja suun kautta otetun remdesiviirin hyötyosuus on pieni.

Koska kliinistä kokemusta on vähän, päätös imettämisestä hoidon aikana on tehtävä huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

Hedelmällisyys

Remdesiviirin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja. Remdesiviirihoidolla ei ollut vaikutusta urosrottien paritteluun eikä hedelmällisyyteen. Naarasrotilla kuitenkin havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3). Tämän merkitystä ihmiselle ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remdesiviirillä ei oleteta olevan haitallista vaikutusta näihin kykyihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus terveillä vapaaehtoisilla on transaminaasipitoisuuksien suureneminen (14 %). Yleisin haittavaikutus COVID-19-potilailla on pahoinvointi (4 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 7 haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 7: Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Harvinainen	yliherkkyys
Tuntematon	anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	päänsärky
<i>Sydän</i>	
Tuntematon	sinusbradykardia*
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	pahoinvointi
<i>Maksa ja sappi</i>	
Hyvin yleinen	transaminaasipitoisuuksien suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen	ihottuma
<i>Tutkimukset</i>	
Hyvin yleinen	pidentynyt protrombiiniaika
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	
Harvinainen	infuusioon liittyvä reaktio

*Raportoitu markkinoille tulon jälkeen, normalisoituu tavallisesti 4 päivän kuluessa viimeisen remdesiviiriannoksen antamisen jälkeen ilman lisätoimenpiteitä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Transaminaasipitoisuuksien suureneminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa remdesiviiriä saaneilla tutkittavilla alaniiniaminotransferaasiarvot (ALAT-arvot), aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT-arvot) tai nämä molemmat suurenvat 1,25–2,5-kertaisiksi viitealueen ylärajaan (ULN) nähden (10 %) tai 2,5–5-kertaisiksi viitealueen ylärajaan nähden (4 %). COVID-19-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suurentuneiden transaminaasiarvojen ilmaantuvuus oli remdesiviiriä saaneilla potilailla samankaltainen kuin lumelääkettä tai tavanomaista hoitoa saaneilla potilailla.

Pidentynyt protrombiiniaika

COVID-19-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (NIAID ACTT-1) pidentyneen protrombiiniajan tai INR-arvon nousun (valtaosin alle 2-kertaisiksi viitealueen ylärajaan nähden) ilmaantuvuus oli suurempi remdesiviiriä saaneilla tutkittavilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu eroja verenvuototapahtumien ilmaantuvuudessa. Tutkimuksessa GS-US-540-9012 pidentyneen protrombiiniajan tai INR-arvon nousun ilmaantuvuus oli remdesiviiriä saaneilla tutkittavilla samankaltainen kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tutkimuksessa GS-US-540-5912 remdesiviiriä annettiin enintään 5 vuorokauden ajan 163:lle sairaalahoitossa olevalle potilaalle, joilla oli varmistettu COVID-19-infektio ja akuutti munuaisvaurio, krooninen munuaissairaus tai hemodialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Turvallisuustiedot näistä potilaista olivat verrattavissa remdesiviirin tunnettuun turvallisuusprofiiliin. Samassa tutkimuksessa pidentyneen protrombiiniajan tai INR-arvon nousun ilmaantuvuus oli suurempi remdesiviiriä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Näiden kahden potilasryhmän välillä ei havaittu eroa verenvuototapahtumien ilmaantuvuudessa (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Remdesiviirin turvallisuusarviointi vähintään 4 viikon ikäisten ja vähintään 3 kg painavien COVID-19-tautia sairastavien lasten hoidossa perustuu tietoihin vaiheen 2/3 avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (tutkimus GS-US-540-5823), johon otettiin mukaan 53 remdesiviirihoitoa saavaa potilasta (ks. kohta 5.1). Havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia remdesiviiriä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla todettujen haittavaikutusten kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Remdesiviiriyliannostuksen hoito perustuu yleisiin tukitoimiin, kuten elintoimintojen seurantaan ja potilaan kliinisen tilan tarkkailuun. Remdesiviiriyliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vastalääkettä. Yhdessä kliinisen farmakologian tutkimuksessa 60 terveelle tutkittavalle annettiin 600 mg:n kerta-annos remdesiviiriä 30 minuutin aikana, mikä vastasi kolminkertaista terapeutista 200 mg:n latausannosta. Pahoinvointia ja/tai oksentelua (aste 1–2) raportoitiin 33 tutkittavalla (55 %). Yhdellä tutkittavalla (2 %) todettiin ASAT- ja ALAT-arvojen nousua (aste 4) ilman bilirubiiniarvon nousua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AB16

Vaikutusmekanismi

Remdesiviiri on adenosiinukleotidaihiolääke, joka metaboloituu isäntäsoluissa farmakologisesti aktiiviseksi nukleosiditri-fosfaattimetaboliitiksi. Remdesiviiritrifosfaatti toimii adenosiinitrifosfaatin (ATP) analogina ja kilpailee luonnollisen ATP-substraatin kanssa liittymisestä aluillaan oleviin RNA-ketjuihin SARS-CoV-2-viruksen RNA:sta riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) avulla. Tämä saa aikaan viiveellä tapahtuvan ketjun muodostuksen päättymisen viruksen RNA:n replikaation aikana. Lisämekanismina remdesiviiritrifosfaatti voi myös estää viruksen RNA-synteesiä, kun se on liittynyt

viruksen RNA-templaattiin viruksen polymeraasin avulla tapahtuneen luennan tuloksena, mikä voi tapahtua, kun nukleotidipitoisuus on suuri. Kun remdesiviirinukleotidi on viruksen RNA-templaattissa, komplementaarisen luonnollisen nukleotidin liittyminen vaikeutuu, jolloin viruksen RNA-synteesi estyy.

Antiviraalinen aktiivisuus

Remdesiviiri oli aktiivinen *in vitro* SARS-CoV-2-viruksen kliinistä isolaattia vastaan ihmisen hengitysteiden epiteelin primaarisoluissa; 50-prosenttisesti tehoava pitoisuus (EC_{50}) oli 9,9 nM 48 tunnin hoidon jälkeen. Remdesiviiri esti SARS-CoV-2:n replikaation ihmisen keuhkojen jatkuviissa epiteelisolulinjoissa, Calu-3- ja A549-hACE2-soluissa; EC_{50} -pitoisuudet olivat 280 nM 72 tunnin hoidon jälkeen ja 115 nM 48 tunnin hoidon jälkeen. Remdesiviirin EC_{50} -arvot SARS-CoV-2-virusta vastaan Vero-soluissa olivat 137 nM 24 tuntia hoidon jälkeen ja 750 nM 48 tuntia hoidon jälkeen.

Klorokiinifosfaatti antagonisoi remdesiviirin antiviraalista aktiivisuutta annoksesta riippuvaisella tavalla, kun näitä kahta lääkeainetta inkuboitii yhdessä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla HEp-2-soluissa, jotka oli infektoitu RS-viruksella (RSV). Remdesiviirin EC_{50} -arvojen todettiin olevan suurempia suuremmilla klorokiinifosfaattipitoisuuksilla. Suuremmat klorokiinifosfaattipitoisuudet vähensivät remdesiviiritrifosfaatin muodostumista A549-hACE2-soluissa, HEp-2-soluissa ja ihmisen normaaleissa keuhkoputkien epiteelisoluiissa.

In vitro -kokeiden perusteella remdesiviirin antiviraalinen aktiivisuus oli samankaltainen (EC_{50} -arvojen muutoskerroin oli pienempi kuin *in vitro* -herkkyyden muutoksen raja-arvo eli 2,8-kertainen muutos) SARS-CoV-2-varianttien kliinisiä isolaatteja vastaan verrattuna aiemman linjan SARS-CoV-2-viruksen (linja A) isolaattiin, mukaan lukien alfa (B.1.1.7), beeta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), epsilon (B.1.429), zeeta (P.2), ioota (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37) ja omikron-variantit (mukaan lukien 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). Näiden varianttien osalta EC_{50} -arvojen muutoskerroin oli 0,2–2,3 verrattuna aiemman linjan SARS-CoV-2-viruksen (linja A) isolaattiin. SARS-CoV-2-replikonijärjestelmää käytettäessä remdesiviirin antiviraalinen aktiivisuus oli samankaltainen (EC_{50} -arvojen muutoskerroin oli pienempi kuin *in vitro* -herkkyyden muutoksen raja-arvo eli 2,5-kertainen muutos) omikron-alavariantteja BA.2.86 ja XBB.1.9.2 vastaan verrattuna villityypin viitereplikoniin (linja B).

Resistenssi

Soluviljelmässä

SARS-CoV-2-isolaatteja, joiden herkkyys remdesiviirille on vähentynyt, on valikoitunut soluviljelyssä. Yhdessä valikoinnissa, joka tehtiin GS-441524:llä, remdesiviirin alkuperäisellä nukleosidilla, muodostui viruspooleja, jotka ilmensivät aminohapposubstituutioiden V166A, N198S, S759A, V792I, C799F ja C799R yhdistelmiä viruksen RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa ja saivat aikaan 2,7–10,4-kertaisia muutoksia EC_{50} -arvoissa. Kun nämä vietiin yksitellen villityypin rekombinanttiin virukseen paikkaspesifisen mutageneesin avulla, havaittiin 1,7–3,5-kertaisesti vähentynyt herkkyys remdesiviirille. Toisessa remdesiviirillä tehdyssä valikoinnissa, jossa käytettiin SARS-CoV-2-isolaattia, jossa viruksen polymeraasissa oli P323L-substituutio, muodostui yksi aminohapposubstituutio V166L. Rekombinanteissa viruksissa, joissa oli pelkästään P323L-substituutio tai substituutioiden P323L ja V166L yhdistelmä, herkkyydessä remdesiviirille ilmeni 1,3- ja 1,5-kertaisia muutoksia.

Soluviljelmässä tehdyssä remdesiviirin resistenssin profiloinnissa, jossa käytettiin hiiren hepatiittivirusta (jyrsijän koronavirus), todettiin kaksi substituutiota (F476L ja V553L) viruksen RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa tähteissä, jotka ovat konservoituneita kaikissa koronaviruksissa. Nämä substituutiot saivat aikaan 5,6-kertaisesti vähentyneen herkkyyden remdesiviirille. Vastaavien substituutioiden (F480L ja V557L) vieminen SARS-koronavirukseen vähensi herkkyyttä remdesiviirille 6-kertaisesti soluviljelmässä ja heikensi SARS-koronaviruksen patogeneesia hiirimallissa. Kun nämä vietiin erikseen rekombinanttiin SARS-CoV-2-virukseen, vastaavat substituutiot F480L ja V557L vähensivät kumpikin herkkyyttä remdesiviirille 2-kertaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa

NIAID ACTT-1 -tutkimuksessa (CO-US-540-5776) niiden 61 potilaan joukossa, joista oli saatavilla sekvensointitiedot lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen, muodostuvien substituutioden määrä viruksen RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa oli samankaltainen remdesiviiriä saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta saaneilla. Kahdella remdesiviiriä saaneella potilaalla havaittiin RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa substituutiot, jotka oli aiemmin tunnistettu resistenssin valikointikokeissa (V792I tai C799F) ja liitetty remdesiviiriherkkyyden pieneen muutokertoimeen ($\leq 3,4$ -kertainen). Remdesiviiriä saaneilla potilailla havaittuja muita substituutioita RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa ei liitetty remdesiviiriresistenssiin.

Tutkimuksessa GS-US-540-5773 niiden 19 potilaan joukossa, jotka saivat remdesiviiriä ja joista oli saatavilla sekvensointitiedot lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen, viruksen RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa (nsp12) todettiin substituutioita neljällä potilaalla. T76I-, A526V-, A554V- ja C697F-substituutioita ei liitetty remdesiviiriresistenssiin ($\leq 1,45$ -kertainen muutos herkkyydessä). E665K-substituution vaikutusta remdesiviiriherkkyyteen ei voitu määrittää replikaation puutteen vuoksi.

Tutkimuksessa GS-US-540-9012 niiden 244 potilaan joukossa, joista oli saatavilla sekvensointitiedot lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen, muodostuvien substituutioden määrä viruksen RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa oli samankaltainen remdesiviiriä saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta saaneilla. Yhdellä remdesiviiriä saaneella potilaalla muodostui RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa yksi substituutio (A376V), joka liitettiin remdesiviiriherkkyyden vähenemiseen *in vitro* (12,6-kertaisesti). Remdesiviiriä saaneilla potilailla havaittuja muita substituutioita RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa tai replikaatio-transkriptiokompleksin muissa proteiineissa ei liitetty remdesiviiriresistenssiin.

Tutkimuksessa GS-US-540-5912, josta 60 potilaasta on saatavilla sekvensointitiedot lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen, viruksen RNA:sta riippuvaisen RNA-polymeraasin substituutioita muodostui kahdeksalla remdesiviiriä saaneista potilaista. Neljällä remdesiviiriä saaneista potilaista RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa muodostui substituutioita (M794I, C799F tai E136V), jotka liitettiin remdesiviiriherkkyyden vähenemiseen *in vitro* ($\leq 3,5$ -kertaisesti). Muita remdesiviiriä saaneilla potilailla todettuja substituutioita RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa ei liitetty remdesiviiriresistenssiin.

Tutkimuksessa GS-US-540-5823 niiden potilaiden joukossa, joista oli saatavilla sekvensointitiedot lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen, viruksen RNA:sta riippuvaisessa RNA-polymeraasissa todettiin substituutioita (A656P ja G670V) yhdellä potilaalla 23:sta remdesiviirihoitoa saaneesta potilaasta. Havaittuja substituutioita ei ole liitetty remdesiviiriresistenssiin.

COVID-19-potilailla tehdyt kliiniset tutkimukset

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

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin remdesiviirin antamista 200 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa yhtenä päivänä ja sen jälkeen 100 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa enintään 9 päivän ajan (laskimoon annetun hoidon kesto yhteensä enintään 10 päivää) sairaalahoitossa olevilla aikuisilla COVID-19-potilailla, joiden kohdalla oli näyttöä taudin vaikutuksista alahengitysteihin. Tutkimukseen otettiin mukaan 1 062 sairaalapotilasta: 159 potilaalla (15 %) oli lievä tai keskivaikea tauti (15 % molemmissa hoitoryhmissä) ja 903 potilaalla (85 %) oli vaikea tauti (85 % molemmissa hoitoryhmissä). Lievän tai keskivaikean taudin määritelmänä oli $\text{SpO}_2 > 94 \%$ ja hengitystiheys $< 24/\text{min}$ ilman lisähappea. Vaikean taudin määritelmänä oli $\text{SpO}_2 \leq 94 \%$ huoneilmassa, hengitystiheys $\geq 24/\text{min}$ ja hapen tarve tai hengityskonehoidon tarve. Yhteensä 285 potilasta (26,8 %) ($n = 131$, remdesiviiriä saaneet) sai hengityskonehoitoa / ECMO-hoitoa (veren kehonulkoinen happeuttaminen). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 ja jaettiin tutkimukseen mukaan otettaessa arvioidun taudin vaikeusasteen mukaan saamaan joko remdesiviiriä ($n = 541$) tai lumevalmistetta ($n = 521$) tavanomaisen hoidon lisäksi.

Keskimääräinen ikä lähtötilanteessa oli 59 vuotta ja 36 %:a potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. 64 % oli miehiä, 53 % valkoihoisia, 21 % mustaihoisia ja 13 % aasialaisia. Yleisimmät samanaikaisesti esiintyvät sairaudet olivat korkea verenpaine (51 %), lihavuus (45 %) ja tyypin 2 diabetes (31 %). Samanaikaiset sairaudet jakautuivat samalla tavalla kahden hoitoryhmän välillä.

Noin 38,4 %:lla potilaista (208/541) remdesiviirihoito kesti 10 päivää.

Ensisijainen kliininen päätetapahtuma oli aika toipumiseen, joka tapahtui 29 vuorokauden sisällä satunnaistamisesta. Toipumisen määritelmänä oli joko kotiuttaminen sairaalasta (liikuntarajoituksin tai ilman niitä ja kotona annettavan hapen tarve tai ei tarvetta) tai sairaalahoito, mutta ilman lisähapen tarvetta ja ilman jatkuvan hoidon tarvetta. Mediaaniaika toipumiseen oli 10 vuorokautta remdesiviiriryhmässä ja 15 vuorokautta lumevalmisteryhmässä (toipumislukujen suhde 1,29 [95 %:n luottamusväli 1,12–1,49], $p < 0,001$).

Ajassa toipumiseen ei havaittu eroja niiden potilaiden ositteessa, joilla oli lievä tai keskivaikea tauti ($n = 159$) tutkimukseen mukaan otettaessa. Mediaaniaika toipumiseen oli 5 vuorokautta remdesiviiriryhmässä ja 7 vuorokautta lumevalmisteryhmässä (toipumislukujen suhde 1,10 [95 %:n luottamusväli 0,8–1,53]). Kerroinsuhde potilaan tilan paranemisen todennäköisyydelle remdesiviiriryhmässä verrattuna lumevalmisteryhmään päivänä 15 järjestysasteikolla oli 1,2 [95 %:n luottamusväli 0,7–2,2, $p = 0,562$].

Potilailla, joilla oli vaikea tauti tutkimukseen mukaan otettaessa ($n = 903$), mediaaniaika toipumiseen oli 12 vuorokautta remdesiviiriryhmässä ja 19 vuorokautta lumevalmisteryhmässä (toipumislukujen suhde 1,34 [95 %:n luottamusväli 1,14–1,58]; $p < 0,001$). Kerroinsuhde potilaan tilan paranemisen todennäköisyydelle remdesiviiriryhmässä verrattuna lumevalmisteryhmään päivänä 15 järjestysasteikolla oli 1,6 [95 %:n luottamusväli 1,3–2,0].

Kaiken kaikkiaan potilaan tilan paranemisen todennäköisyys remdesiviiriryhmässä verrattuna lumevalmisteryhmään päivänä 15 ordinaaliasteikolla oli suurempi (kerroinsuhde 1,6 [95 %:n luottamusväli 1,3–1,9] $p < 0,001$).

29 päivän kuolleisuus kokonaispopulaatiossa oli 11,6 % remdesiviiriryhmässä ja 15,4 % lumevalmisteryhmässä (riskitiheyksien suhde 0,73 [95 %:n luottamusväli 0,52–1,03]; $p = 0,07$). 29 päivän kuolleisuuden post hoc -analyysi järjestysasteikolla on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: 29 päivän kuolleisuuteen liittyvät tulokset järjestysasteikolla^a lähtötilanteessa – NIAID ACTT-1 -tutkimus

	Pistemäärä järjestysasteikolla lähtötilanteessa			
	5		6	
	Tarvitaan pienivirtauksista happihoitoa		Tarvitaan suurivirtauksista happihoitoa tai noninvasiivista hengityskonehoitoa	
	Remdesiviiri (N = 232)	Lumevalmiste (N = 203)	Remdesiviiri (N = 95)	Lumevalmiste (N = 98)
29 päivän kuolleisuus	4,1	12,8	21,8	20,6
Riskitehtävien suhde^b (95 %-n luottamusväli)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Ei ennalta määrätty analyysi.

b Riskitehtävien suhteet lähtötilanteessa järjestysasteikolla ilmoitettujen pistemäärien mukaisille alaryhmille on saatu osittamattomista Coxin suhteellisten riskitehtävien malleista.

Tutkimus GS-US-540-5773 potilailla, joilla on vaikea COVID-19

Satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 5773) vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla oli vahvistettu SARS-CoV-2-infektio, happisaturaatio huoneilmassa ≤ 94 % ja radiologista näyttöä keuhkokuumeesta, verrattiin 200:aa potilasta, jotka saivat remdesiviiriä 5 vuorokauden ajan, 197 potilaaseen, jotka saivat remdesiviiriä 10 vuorokauden ajan. Kaikki potilaat saivat 200 mg remdesiviiriä päivänä 1 ja 100 mg kerran vuorokaudessa seuraavina päivinä sekä tavanomaista hoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen tila päivänä 14 arvioituna 7 pisteen järjestysasteikolla sairaalasta kotiuttamisesta lisähapen tarpeen suurenemiseen ja ventilaatiotukeen sekä kuolemaan.

Tilan paranemisen todennäköisyys päivänä 14 potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan remdesiviiriä 10 päivän ajan, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan 5 päivän hoitojakso, oli 0,67 (kerroinsuhde) [95 %-n luottamusväli 0,46–0,98]. Tässä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä epätasapainoja lähtötilanteen kliinisessä tilassa. Lähtötilanteessa todettujen ryhmien välisten erojen suhteen tehdyn korjauksen jälkeen potilaiden tilan paranemisen todennäköisyys päivänä 14 oli 0,75 (kerroinsuhde) [95 %-n luottamusväli 0,51–1,12]. Lisäksi 5 päivän ja 10 päivän ryhmien toipumisluvuissa tai kuolleisuusluvuissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja lähtötilanteessa todettujen ryhmien välisten erojen suhteen tehdyn korjauksen jälkeen. Mistä tahansa syystä johtuva 28 päivän kuolleisuus oli 5 päivän hoitoryhmässä 12 % ja 10 päivän hoitoryhmässä 14 %.

Tutkimus GS-US-540-9012 potilailla, joilla oli varmistettu COVID-19-infektio ja joilla oli suurentunut taudin etenemisriski

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, jossa remdesiviirihoitoa arvioitiin 562 avohoitopotilaalla, mukaan lukien 8 nuorta (ikä vähintään 12 vuotta ja paino vähintään 40 kg). Potilailla oli varmistettu COVID-19-infektio ja vähintään yksi riskitekijä taudin etenemiselle sairaalahoitoa edellyttävään vaiheeseen. Taudin etenemisen riskitekijöitä olivat: ikä ≥ 60 vuotta, krooninen keuhkosairaus, korkea verenpaine, sydän- ja verisuonitauti tai aivoverisuonitauti, diabetes, lihavuus, immuunipuutos, krooninen lievä tai keskivaikea munuaissairaus, krooninen maksasairaus, aktiivinen syöpä tai sirppisolutauti. Rokotettuja potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen.

Remdesiviirihoitoa saavat potilaat saivat valmistetta laskimoon 200 mg päivänä 1 ja seuraavina päivinä 100 mg kerran vuorokaudessa siten, että hoitoa annettiin yhteensä kolmen päivän ajan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan remdesiviiriä (n = 279) tai lumevalmistetta (n = 283) ja tavanomaista hoitoa, ja heidät stratifioitiin hoitolaitoksessa asumisen (kyllä/ei), iän (< 60 vs. ≥ 60 vuotta) ja alueen (Yhdysvallat vs. muut maat) mukaan.

Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 50 vuotta (30 % potilaista oli vähintään 60-vuotiaita); 52 % potilaista oli miehiä; 80 % oli valkoihoisia, 8 % mustaihoisia ja 2 % aasialaisia; 44 % oli latinalaisamerikkalaisia; ja painoindeksin mediaani oli 30,7 kg/m². Yleisimmät samanaikaisesti esiintyvät sairaudet olivat diabetes (62 %), lihavuus (56 %) ja korkea verenpaine (48 %). Oireiden

keston mediaani (1. ja 3. kvartiili) ennen hoitoa oli 5 (3, 6) vuorokautta; virustaakan mediaani oli lähtötilanteessa 6,3 log₁₀ kpl/ml. Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat samankaltaiset remdesiviiri- ja lumevalmisteryhmissä. Vapaaehtoisten biomarkkerinäytteiden eksploraatiivinen post hoc -analyysi osoitti, että lähtötilanteessa 14,8 % potilaista oli seropositiivisia ja 37,7 % oli seronegatiivisia (47,5 % ei antanut suostumustaan vapaaehtoisen biomarkkerinäytteen ottamiseen).

Ensisijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, jotka tarvitsivat sairaalahoitoa COVID-19:n vuoksi (määritelmänä oli vähintään 24 tunnin akuuttihoito), tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema 28 vuorokauden kuluessa. Tapahtumia (COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema 28 vuorokauden kuluessa) ilmeni 2:lla (0,7 %) remdesiviiriä saaneella potilaalla ja 15:llä (5,3 %) lumevalmisteryhmään satunnaistetulla potilaalla, mikä osoitti COVID-19:stä johtuvan sairaalahoidon tarpeen ja mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien vähentyneen 87 % verrattuna lumevalmistetta saaneisiin (riskitiheyksien suhde 0,134 [95 %:n luottamusväli 0,031–0,586]; p = 0,0076). Absoluuttisen riskin vähenemä oli 4,6 % (95 %:n luottamusväli 1,8–7,5 %). Kuolemia ei todettu päivään 28 mennessä. Sairaalahoitoa vaatineista 17 tapahtumasta 6 ilmeni tutkittavilla, joiden lähtötason serologinen status oli tiedossa (seropositiivisia: n = 0 remdesiviiriryhmässä ja n = 2 lumevalmisteryhmässä; seronegatiivisia: n = 2 remdesiviiriryhmässä ja n = 2 lumevalmisteryhmässä). Sairaalahoitoa vaatineista 17 tapahtumasta 11 todettiin lumevalmisteryhmän tutkittavilla, joiden lähtötason serologinen status ei ollut tiedossa. Yhtään näistä tapahtumista ei todettu remdesiviiriryhmän tutkittavilla, joiden lähtötason serologinen status ei ollut tiedossa. Serologisen statuksen mukaan stratifioituista alaryhmistä ei voida tehdä tehoa koskevia johtopäätöksiä, koska potilaita, joiden serologinen status oli tiedossa, oli vähän ja tapahtumien kokonaismäärä oli pieni.

Tutkimus GS-US-540-5912 potilailla, joilla oli COVID-19 ja heikentynyt munuaisten toiminta
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus GS-US-540-5912) arvioitiin hoitoa, jossa annettiin remdesiviiriä 200 mg:n annos kerran vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan ja sen jälkeen 100 mg:n annos kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan (yhteensä enintään 5 vuorokautta laskimoon annettavaa hoitoa). Tutkimukseen osallistui 243 aikuispotilasta, jotka olivat sairaalahoidossa ja joilla oli varmistettu COVID-19-infektio ja heikentynyt munuaisten toiminta. Tutkimuksessa oli mukana 90 potilasta (37 %), joilla oli akuutti munuaisvaurio (määritelmänä oli seerumin kreatiniiniarvon 50 %:n suureneminen 48 tunnin aikana ja arvon pysyminen suurentuneena ≥ 6 tuntia huolimatta tukihoitosta), 64 potilasta (26 %), joilla oli krooninen munuaissairaus (eGFR < 30 ml/min), ja 89 potilasta (37 %), joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min) ja jotka tarvitsivat hemodialyysihoidon. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 loppuvaiheen munuaissairauden, suurivirtauksisen happihoidon tarpeen ja alueen (Yhdysvallat vs. Yhdysvaltojen ulkopuolella) perusteella saamaan remdesiviiriä (n = 163) tai lumelääkettä (n = 80) sekä tavanomaista hoitoa.

Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 69 vuotta (62 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita); 57 % potilaista oli miehiä, 67 % oli valkoihoisia, 26 % mustaihoisia ja 3 % aasialaisia. Yleisimmät riskitekijät lähtötilanteessa olivat korkea verenpaine (89 %), diabetes (79 %) ja sydän- ja verisuonitauti tai aivoverisuonitauti (51 %); riskitekijöiden jakauma oli samanlainen näissä kahdessa hoitoryhmässä. Lähtötilanteessa yhteensä 45 potilasta (19 %) sai suurivirtauksista happihoitoa, 144 (59 %) pienivirtauksista happihoitoa ja 54 (22 %) huoneilmaa; kukaan potilaista ei saanut invasiivista hengityskonehoitoa. Yhteensä 182 potilasta (75 %) ei saanut munuaiskorvaushoitoa ja 31 potilasta (13 %) oli saanut COVID-19-rokotteen. Tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti toteutettavuusongelmien vuoksi, eikä sen tilastollinen voima riittänyt ensisijaisten (kuolema mistä tahansa syystä tai invasiivinen hengityskonehoito päivään 29 mennessä) tai toissijaisten tehoa koskevien päätetapahtumien arviointiin odotettua pienemmän osallistujamäärän vuoksi.

QT-aika

Perusteellisessa QT/QTc-ajan tutkimuksessa, jossa 60 terveille tutkittavalle annettiin kerta-annoksena 600 mg remdesiviiriä, ei todettu QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

GS-US-540-5823 on avoin yksihaarainen tutkimus, jossa arvioitiin remdesiviirin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta vähintään 28 vuorokauden ikäisten ja vähintään 3 kg painavien COVID-19-tautia sairastavien lasten (n = 53) hoidossa. Tehoa koskevat päätetapahtumat olivat toissijaisia ja ne on analysoitu deskriptiivisesti, joten tuloksia on tulkittava varoen. Tutkimus on meneillään.

Potilaat, jotka painoivat ≥ 40 kg, saivat 200 mg remdesiviiriä päivänä 1 ja seuraavina päivinä 100 mg kerran vuorokaudessa (eli aikuisten annoksen); $\geq 3 - < 40$ kg painavat potilaat saivat remdesiviiriä 5 mg/kg päivänä 1 ja seuraavina päivinä 2,5 mg/kg kerran vuorokaudessa. Remdesiviirialistuksen mediaani (vaihteluväli) oli 5 (1, 10) vuorokautta.

Lähtötilanteessa iän mediaani oli 7 vuotta (vaihteluväli 0,1–17 vuotta); 57 % potilaista oli tyttöjä; mediaanipaino oli 24,6 kg (vaihteluväli 4–192 kg). Yhteensä 19 potilasta (37 %) oli lihavia (iänmukainen painoindeksi: ≥ 95 . persentiili); 7 (58 %) potilasta oli kohortissa 1, 2 (17 %) potilasta kohortissa 2, 3 (27 %) potilasta kohortissa 3, 3 (27 %) potilasta kohortissa 4 ja 4 (80 %) potilasta kohortissa 8. Lähtötilanteessa yhteensä 12 potilasta (23 %) sai invasiivista ventilaatiota (7 pisteen järjestysasteikolla pistemäärä 2), 18 (34 %) sai noninvasiivista ventilaatiota tai suurivirtauksista happihoitoa (pistemäärä 3), 10 (19 %) sai pienivirtauksista happihoitoa (pistemäärä 4) ja 13 (25 %) oli huoneilmassa (pistemäärä 5). Ennen ensimmäisen remdesiviiriannoksen antamista oireiden keston kokonaismediaani (1. ja 3. kvartiili) oli 5 vuorokautta (3, 7) ja sairaalahoidon keston kokonaismediaani 1 vuorokausi (1, 3).

Tutkimuksen kokonaistaloudessa kliinisen tilan muutoksen mediaani (1. ja 3. kvartiili) lähtötilanteeseen verrattuna oli +2,0 pistettä (1,0, 4,0) päivänä 10, kun kliininen tila arvioitiin 7 pisteen järjestysasteikolla kuolemasta [pistemäärä 1] sairaalasta kotiuttamiseen [pistemäärä 7]. Niiden potilaiden osuus, joiden pistemäärä järjestysasteikolla oli ≤ 5 pistettä lähtötilanteessa ja joiden kliininen tila oli parantunut ≥ 2 pisteellä päivänä 10, oli 75,0 % (39/52); toipumisajan mediaani (1. ja 3. kvartiili) oli 7 (5, 16) vuorokautta. Kaiken kaikkiaan 60 % potilaista kotiutettiin päivään 10 mennessä. Useimmat potilaat (92 %, 49/53) saivat vähintään yhtä muuta lääkitystä kuin remdesiviiriä samanaikaisesti COVID-19-taudin hoitoon, kuten immuunivasteen muuntajia ja tulehduslääkkeitä. Kolme potilasta kuoli tutkimuksen aikana.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset remdesiviirin käytöstä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdista 4.2 ja 5.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Remdesiviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla ja COVID-19-potilailla.

Imeytyminen

Remdesiviirin ja sen pääasiallisen kiertävän metaboliitin GS-441524:n farmakokineettisia ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla tutkittavilla. Kun remdesiviiriä annettiin laskimoon aikuisille tarkoitetun annostuksen mukaisesti, huippupitoisuus plasmassa havaittiin infuusion lopussa annostasosta riippumatta, ja pitoisuus pieneni tämän jälkeen nopeasti; puoliintumisaika oli noin 1 tunti. GS-441524:n huippupitoisuudet plasmassa havaittiin 1,5–2,0 tunnin kuluttua 30 minuuttia kestävästä infuusion aloittamisesta.

Jakautuminen

Remdesiviiri sitoutuu noin 93-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin (ex vivo -tiedot), ja vapaa fraktio on 6,4–7,4 %. Sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta alueella 1–10 μM , eikä remdesiviirin sitoutumisen saturoitumisesta ole näyttöä. Kun terveille tutkittaville annettiin [^{14}C]-remdesiviiriä 150 mg:n kerta-annos, [^{14}C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,68, kun infuusion aloittamisesta oli kulunut 15 minuuttia, ja se suureni ajan myötä ja saavutti arvon 1,0, kun

infuusion aloittamisesta oli kulunut 5 tuntia. Tämä viittaa remdesiviiriin ja sen metaboliittien differentiaaliseseen jakautumiseen plasmaan tai veren solukomponentteihin.

Biotransformaatio

Remdesiviiri metaboloituu laajasti farmakologisesti aktiiviseksi nukleosidianalogitriphosfaatiksi, GS-443902:ksi (muodostuu solunsisäisesti). Metabolisen aktivaation reittiin sisältyy esteraasien aikaansaama hydrolyysi, joka johtaa välimetaboliitin GS-704277:n muodostumiseen. Maksan esteraaseista karboksyyliesteri 1 vastaa 80 %:sta ja katepsiini A 10 %:sta remdesiviirin metaboliasta. Fosforamidaatin lohkeamisen ja sitä seuraavan fosforylaation tuloksena muodostuu aktiivinen trifosfaatti, GS-443902. Kaikkien fosforyloituneiden metaboliittien defosforylaation seurauksena voi muodostua nukleosidimetaboliitti GS-441524, joka itsessään ei tehokkaasti fosforyloidu uudelleen. Remdesiviiriin ja/tai sen metaboliittien desyanaatio ja sen jälkeinen rodaneesivälitteinen konversio tuottavat tiosyanaattianionin. Kun remdesiviiriä annettiin 100 mg:n ja 200 mg:n annoksilla, ihmisen plasmassa todettujen tiosyanaattipitoisuuksien havaittiin olevan endogeenisiä pitoisuuksia merkittävästi pienempiä.

Eliminaatio

Kun [^{14}C]-remdesiviiriä annettiin 150 mg:n kerta-annos laskimoon, annoksesta pystyttiin toteamaan yhteensä keskimäärin 92 %, josta noin 74 % erittyi virtsaan ja 18 % ulosteeseen. Suurin osa virtsaan erittyneestä remdesiviiriannoksesta oli GS-441524:ää (49 %), kun 10 % erittyi remdesiviirinä. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-441524:n pääasiallinen eliminaatioreitti. Remdesiviirin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani oli noin 1 tunti ja GS-441524:n vastaavasti noin 27 tuntia.

Remdesiviiriin ja metaboliittien farmakokinetiikka COVID-19-tautia sairastavilla aikuisilla

Taulukossa 9 on esitetty farmakokineettiset altistukset remdesiviirille ja sen metaboliiteille COVID-19-tautia sairastavilla aikuisilla.

Taulukko 9: Remdesiviiriin ja metaboliittien (GS-441524 ja GS-704277) usean annoksen farmakokineettiset parametrit^a sen jälkeen, kun remdesiviiriä annettiin 100 mg:n annoksella laskimoon COVID-19-tautia sairastaville aikuisille

Parametrit Keskiarvo ^b (95 %:n luottamusväli)	Remdesiviiri	GS-441524	GS-704277
$C_{\max}$ (ng/ml)	2 700 (2 440, 2 990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC_{τ} (ng•h/ml)	1 710 (1 480, 1 980)	2 410 (2 250, 2 580)	392 (348, 442)
C_{τ} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

ND = ei todettavissa (24 tunnin kuluttua annoksen antamisesta)

- Populaatiofarmakokineettiset estimaatit, kun remdesiviiriä annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon 3 vuorokauden ajan (tutkimus GS-US-540-9012, n = 147).
- Estimaattien geometriset keskiarvot

Muut erityispopulaatioryhmät

Sukupuoli, rotu ja ikä

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitiin remdesiviirialtistusten farmakokineettisiä eroja, jotka perustuivat sukupuoleen, etniseen taustaan ja ikään. Sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet remdesiviiriin ja sen metaboliittien (GS-704277 ja GS-441524) farmakokinetiikkaan. Farmakokineettiset altistukset GS-441524-metaboliitille olivat lievästi suurentuneet sairaalahoitoon olevilla ≥ 60 -vuotiailla COVID-19-tautia sairastavilla potilailla, mutta annosta ei tarvitse muuttaa tässä populaatiossa.

Raskaus

Tutkimuksessa CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) remdesiviirilla ja sen metaboliiteilla (GS-441524 ja GS-704277) todettujen altistusten keskiarvot (AUC_{tau} , C_{max} ja C_{tau}) olivat vastaavanlaisia raskaana olevilla naisilla ja naisilla, jotka eivät olleet raskaana mutta jotka voivat tulla raskaaksi.

Pediatriset potilaat

50 pediatrisen potilaan (ikä ≥ 28 vuorokautta ja < 18 vuotta, paino ≥ 3 kg) farmakokineettisia altistuksia arvioitiin remdesiviirille ja sen kiertäville metaboliiteille (GS-704277 ja GS-441524) tarkoitettuilla populaatiofarmakokineettisillä malleilla, jotka oli kehitetty käyttämällä terveillä tutkittavilla ja COVID-19-tautia sairastavilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla tehdyistä tutkimuksista saatuja yhdistettyjä tietoja (tutkimus GS-US-540-5823) (taulukko 10). Näiden potilaiden altistusten geometriset keskiarvot (AUC_{tau} , C_{max} ja C_{tau}) olivat annetuilla annoksilla suuremmat remdesiviiriin (44–147 %), GS-441524:n (-21 – 25 %) ja GS-704277:n (7–91 %) kohdalla verrattuna sairaalahoitossa olevien aikuisten COVID-19-potilaiden altistuksiin. Altistusten ei katsottu suurentuneen kliinisesti merkittävästi.

Taulukko 10: Farmakokineettiset parametrit^a, plasman vakaan tilan remdesiviiri-, GS-441524- ja GS-704277-pitoisuuksien estimaatit sairaalahoitossa olevilla aikuisilla ja pediatriisilla COVID-19-potilailla

Parametrit Keskiarvo ^b	Pediatriset potilaat					Sairaalahoidossa olevat aikuispotilaat (N = 277)
	Kohortti 1 12 – < 18-vuotiaat ja ≥ 40 kg painavat (N = 12)	Kohortti 8 < 12-vuotiaat ja ≥ 40 kg painavat (N = 5)	Kohortti 2 ≥ 28 vuorokauden ja < 18 vuoden ikäiset ja 20 – < 40 kg painavat (N = 12)	Kohortti 3 ≥ 28 vuorokauden ja < 18 vuoden ikäiset ja 12 – < 20 kg painavat (N = 11)	Kohortti 4 ≥ 28 vuorokauden ja < 18 vuoden ikäiset ja 3 – < 12 kg painavat (N = 10)	
Remdesiviiri						
C _{max} (ng/ml)	3 910	3 920	5 680	5 530	4 900	2 650
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2 470	2 280	3 500	3 910	2 930	1 590
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC _{tau} (h•ng/ml)	3 460	2 640	2 870	2 400	2 770	3 060
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 Farmakokineettiset parametrit simuloitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta remdesiviiri-infuusioille, joiden kesto oli 0,5 tuntia.

b Geometristen keskiarvojen estimaatit.

Sairaalahoitossa olleet pediatriset potilaat ovat tutkimuksesta GS-US-540-5823; potilaat saivat remdesiviiriä 200 mg päivänä 1 ja seuraavina päivinä 100 mg kerran vuorokaudessa (kohortit 1 ja 8) tai 5 mg/kg päivänä 1 ja seuraavina päivinä 2,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kohortit 2–4), niin että hoidon kokonaiskesto oli enintään 10 vuorokautta.

Sairaalahoitossa olleet aikuispotilaat ovat tutkimuksesta CO-US-540-5844 (vaiheen 3 satunnaistettu tutkimus, jossa arvioitiin remdesiviirin turvallisuutta ja antiviraalista aktiivisuutta vaikeaa COVID-19-tautia sairastavilla potilailla); potilaat saivat remdesiviiriä 200 mg päivänä 1 ja seuraavina päivinä 100 mg kerran vuorokaudessa (hoidon kokonaiskesto 10 vuorokautta).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Remdesiviirin ja sen metaboliittien (GS 441524 ja GS-704277) sekä SBECD-apuaineen farmakokineetiikkaa arvioitiin terveillä tutkittavilla, tutkittavilla, joilla oli lievästi (eGFR 60–89 ml/min), keskivaikeasti (eGFR 30–59 ml/min) tai vaikeasti (eGFR 15–29 ml/min) heikentynyt munuaisten toiminta, sekä tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min) ja jotka joko saivat tai eivät saaneet hemodialyysihoitoa. Tutkittaville annettiin yksi enintään 100 mg:n annos remdesiviiriä (taulukko 11). Farmakokineetiikkaa arvioitiin myös vaiheen 3 tutkimuksessa COVID-19-potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min) ja jotka saivat remdesiviiriä 200 mg päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg päivinä 2–5 (taulukko 12).

Munuaisten toiminta ja remdesiviiriannoksen annon ajoitus suhteessa dialyysihoitoon eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin altistuksiin remdesiviirille. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, GS-704277-altistus oli enintään 2,8-kertainen, GS-441524-altistus enintään 7,9-kertainen ja SBECD-altistus enintään 20-kertainen verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Saatavilla olevien niukkojen turvallisuustietojen perusteella tätä ei katsota kliinisesti merkittäväksi. Remdesiviiriannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien dialyysihoitoa saavat.

Taulukko 11: Tilastollinen vertailu remdesiviirin ja sen metaboliittien (GS-441524 ja GS-704277) farmakokineettisistä parametreista^a kerta-annoksen jälkeen aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta^b (lievästi, keskivaikeasti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus), ja aikuisilla^a, joilla on normaali munuaisten toiminta

GLSM-arvojen suhde ^c (90 %:n luottamusväli)	60–89 ml/min N = 10	30–59 ml/min N = 10	15–29 ml/min N = 10	< 15 ml/min		
				Ennen hemodialyysiä N = 6	Hemodialyysin jälkeen N = 6	Ei dialyysiä N = 3
Remdesiviiri						
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)

GLSM = geometrinen pienimmän neliösumman keskiarvo

- a Altistusten arviointiin käytettiin tilamallitonta analyysiä, joka perustui heikentynyttä munuaisten toimintaa koskeneeseen vaiheen 1 tutkimukseen GS-US-540-9015. Tutkimuksessa annettiin enintään 100 mg:n kerta-annoksia. Kullekin heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavalle tutkittavalle oli valittu kaltaistettu aikuinen verrokki, jolla oli normaali munuaisten toiminta (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73m²). Verrokkit olivat samaa sukupuolta kuin tutkittavat, ja heidän painoindeksinsä (BMI, $\pm$ 20 %) ja ikänsä ($\pm$ 10 vuotta) olivat samankaltaiset kuin tutkittavilla. Tutkittavat, joilla oli heikentynyt munuaisten toiminta, ja kaltaistetut aikuiset verrokkit, joilla oli normaali munuaisten toiminta, saivat saman remdesiviiriannoksen.
- b eGFR laskettiin käyttämällä MDRD-yhtälöä (Modification of Diet in Renal Disease -yhtälöä) ja ilmoitettiin yksikössä ml/min/1,73 m².
- c Suhde laskettiin farmakokineettisten parametrien vertailemiseksi tutkimuksen kohteena olevan ryhmän (tutkittavat, joilla oli heikentynyt munuaisten toiminta) ja verrokkiryhmän (tutkittavat, joilla oli normaali munuaisten toiminta) välillä.
- d AUC_{0–72h} hemodialyysihoitoa saavilla tutkittavilla.

Taulukko 12: Remdesiviirin ja sen metaboliittien (GS-441524 ja GS-704277) farmakokineettiset parametrit^a, kun remdesiviiri annettiin laskimoon (200 mg päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg päivittäin päivinä 2–5) aikuisille COVID-19-potilaille, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

Parametri Keskiarvo ^b (5. ja 95. persentiili)	Remdesiviiri	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2 090 (953; 4 120)	349 (80,2; 811)	232 (61,9; 594)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1 700 (1 040; 2 970)	7 580 (1 790; 18 600)	919 (519; 1 600)

a Populaatiofarmakokineettiset estimaatit, kun remdesiviiriä annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiolla laskimoon 5 vuorokauden ajan (tutkimus GS-US-540-5912, n = 90).

b Geometristen keskiarvojen estimaatit.

Heikentynyt maksan toiminta

Remdesiviirin ja sen metaboliittien (GS-441524 ja GS-704277) farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä tutkittavilla ja keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B tai C) sairastavilla potilailla, jotka saivat 100 mg:n kerta-annoksen remdesiviiriä. Suhteessa tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti, remdesiviirillä ja GS-704277:llä todettujen altistusten keskiarvot (AUC_{inf} ja C_{max}) olivat vastaavanlaisia keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ja enintään 2,4-kertaisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Tätä suurenemista ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkittävänä.

Sairaalahoito

Farmakokineettiset altistukset remdesiviirille olivat vaikeaa COVID-19-keuhkokuumetta sairastavilla sairaalapotilailla yleensä samalla vaihteluvälillä kuin altistukset potilailla, jotka eivät olleet sairaalahoidossa. Metaboliittien GS-704277 ja GS-441524 pitoisuudet olivat lievästi suurentuneet.

Yhteisvaikutukset

In vitro:

Remdesiviiri esti CYP3A4:ää. Fysiologisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (vakaa tila) remdesiviiri tai sen metaboliitit GS-441524 ja GS-704277 eivät estäneet CYP1A2:ta, -2B6:ta, -2C8:aa, -2C9:ää, -2C19:ää tai -2D6:ta. Remdesiviiri ei estä CYP450-entsyymejä ajasta riippuvaisella tavalla.

Remdesiviiri indusoi CYP1A2:ta ja mahdollisesti CYP3A4:ää mutta ei CYP2B6:ta.

Tiedot eivät viittaa siihen, että remdesiviiri tai sen metaboliitit GS-441524 ja GS-704277 estäisivät kliinisesti merkityksellisesti UGT1A3:a, -1A4:ää, -1A6:ta, -1A9:ää tai -2B7:ää. Remdesiviiri, toisin kuin sen metaboliitit, esti UGT1A1:tä.

Metaboliittien GS-441524 ja GS-704277 osalta ainoa entsyymi, jonka vaikutus metaboliaan voitiin havaita, oli UGT1A3.

Remdesiviiri esti OAT3:a, MATE1:tä, OCT1:tä, OATP1B1:tä ja OATP1B3:a. Fysiologisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla remdesiviiri tai sen metaboliitit eivät estäneet Pgp:tä tai BCRP:tä (ks. kohta 4.5).

In vivo:

Remdesiviirillä tehtyjen kliinisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella CYP1A2:n, CYP3A4:n, UGT1A1:n, MATE1:n, OAT3:n, OCT1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien (mukaan lukien deksametasoni, joka on CYP3A4:n substraatti) kanssa ei ole odotettavissa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Kun reesusapinoille ja rotille annettiin remdesiviiriä laskimoon (hitaana boluksena), vaikeaa munuaistoksisuutta ilmeni lyhytkestoisen hoidon jälkeen. Reesusapinauroksille annettu remdesiviiri annostasoilla 5, 10 ja 20 mg/kg/vrk 7 vuorokauden ajan suurensi kaikilla annostasoilla keskimääräistä ureatyypipitoisuutta ja keskimääräistä kreatiniinipitoisuutta sekä aiheutti munuaistiehyiden atrofiaa, basofiliaa ja lieriöitä sekä yhden eläimen ennenaikaisen kuoleman annostasolla 20 mg/kg/vrk. Rotille annettu remdesiviiri annostasoilla > 3 mg/kg/vrk enintään 4 viikon ajan johti munuaisvaurioon ja/tai munuaisten toimintahäiriöön viittaaviin löytöihin. Systeemisen altistukset remdesiviirin pääasialliselle kiertävälle metaboliitille (GS-441524) olivat 0,1-kertaisia (apinoilla annoksella 5 mg/kg/vrk) ja 0,3-kertaisia (rotilla annoksella 3 mg/kg/vrk) verrattuna altistukseen laskimoon antamisen jälkeen ihmisillä, kun käytetään ihmisille suositeltua annosta.

Karsinogeneesi

Pitkäaikaisia eläinkokeita remdesiviirin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

Mutageneesi

Remdesiviiri ei ollut genotoksinen testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuustesti, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteilla ja *in vivo* -mikrotumatesti rotilla.

Lisääntymistoksisuus

Naarasrotilla havaittiin keltarauhasten, munasolun kiinnittymiskohtien ja elinkelpoisten alkioiden määrän vähenemistä, kun naarasrotille annettiin remdesiviiriä laskimoon päivittäin systeemisesti toksinen annos (10 mg/kg/vrk) 14 vuorokauden ajan ennen parittelua ja hedelmöitymisen aikana; pääasiallisen kiertävän metaboliitin (GS-441524) altistukset olivat 1,3-kertaisia verrattuna altistukseen ihmisillä, kun käytetään ihmisille suositeltua annosta. Tällä annostasolla ei todettu vaikutuksia naaraiden lisääntymiskykyyn (paritteluun, hedelmällisyyteen tai hedelmöitymiseen).

Remdesiviiri ei vaikuttanut haitallisesti alkion tai sikiön kehitykseen rotilla ja kaneilla, kun sitä annettiin tiineille eläimille niin, että systeemiset altistukset (AUC) remdesiviirin pääasialliselle kiertävälle metaboliitille (GS-441524) olivat enintään 4-kertaisia verrattuna altistukseen ihmisillä, kun käytetään ihmisille suositeltua annosta.

Rotilla ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia syntymää edeltävään ja syntymän jälkeiseen kehitykseen, kun systeemiset altistukset (AUC) remdesiviirin pääasialliselle kiertävälle metaboliitille (GS-441524) olivat samankaltaisia kuin altistus ihmisillä, kun käytetään ihmisille suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Beetadeksisulfbutyylieetterinatrium
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön) (E507)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E524)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa käyttämällä samaa laskimoyhteyttä, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos

Säilytä laimennettua remdesiviiri-infuusioliuosta enintään 24 tunnin ajan alle 25 °C:ssa tai 48 tunnin ajan jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I kirkasta lasia oleva injektiopullo, elastomeerisuljin sekä alumiinisineti ja repäisykorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmista infuusioliuos aseptisissa olosuhteissa antopäivänä. Remdesiviiri on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos ja astia sen sallivat. Jos tällaisia havaitaan, liuos on hävitettävä ja on valmistettava uusi liuos.

Remdesiviiri on saatettava käyttökuntoon 19 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ja laimennettava natriumkloridi-injektioliuoksella (9 ml/ml, 0,9 %), ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon 30–120 minuutin aikana.

Remdesiviiri-infuusioliuoksen valmistus

Käyttökuntoon saattaminen

Ota esille tarvittava määrä kertakäyttöisiä injektiopulloja. Toimi näin jokaisen injektiopullon kohdalla:

- Saata remdesiviirikuiva-aine (välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) käyttökuntoon aseptisesti lisäämällä 19 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä injektiopulloon sopivan kokoisella ruiskulla ja neulalla. Työnnä neula injektiopullon tulpan keskustan läpi.
 - Hävitä injektiopullo, jos alipaine ei vedä steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä injektiopulloon.
- Käytä vain **steriiliä** injektionesteisiin käytettävää **vettä** remdesiviirikuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen.
- Ravista injektiopulloa välittömästi 30 sekunnin ajan.
- Anna injektiopullon sisällön asettua 2–3 minuutin ajan. Tuloksena pitäisi olla kirkas liuos.
- Jos injektiopullon sisältö ei liukene kokonaan, ravista injektiopulloa uudestaan 30 sekunnin ajan ja anna sisällön asettua 2–3 minuutin ajan. Toista tämä menettely tarvittaessa, kunnes injektiopullon sisältö on liuennut kokonaan.
- Tarkasta, ettei injektiopullon sulkimessa ole vaurioita ja ettei liuoksessa ole hiukkasia.
- Laimenna välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Laimennus

Varovaisuutta on noudatettava tahattoman mikrobikontaminaation välttämiseksi. Tämä valmiste ei sisällä säilöntäaineita eikä bakteriostaattisia aineita, joten lopullisen parenteraalisen liuoksen

valmistuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa. Antaminen välittömästi valmistuksen jälkeen on suositeltavaa, jos se on mahdollista.

Aikuiset ja pediatriset potilaat (joiden paino on vähintään 40 kg)

- Määritä taulukon 13 avulla infuusiopussista vedettävän natriumkloridi-injektioliuoksen (9 mg/ml, 0,9 %) määrä.

Taulukko 13: Suositellut laimennusohjeet – käyttökuntoon saatettu remdesiviirikuiva-aine (välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos)

Remdesiviiriannos	Käytettävän natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävän infuusiopussin tilavuus	Natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävästä infuusiopussista vedettävä ja hävitettävä määrä	Tarvittava käyttökuntoon saatetun remdesiviirin määrä
200 mg (2 injektiopulloa)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injektiopullo)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

HUOMAUTUS: 100 ml:n käyttö rajoittuu potilaisiin, joilla on vaikea nesterajoitus, esim. ARDS tai munuaisten vajaatoiminta.

- Vedä ja hävitä vaadittu määrä natriumkloridia (9 mg/ml) pussista sopivan kokoisella ruiskulla ja neulalla taulukon 13 mukaisesti.
- Vedä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua remdesiviiriä sopivan kokoisella ruiskulla taulukon 13 mukaisesti. Hävitä remdesiviiri-injektiopulloon jäänyt käyttämätön osuus.
- Siirrä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua remdesiviiriä valittuun infuusiopussiin.
- Sekoita pussissa oleva liuos kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin 20 kertaa. Älä ravista.
- Valmis liuos säilyy 24 tuntia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) tai 48 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pediatriset potilaat (vähintään 4 viikon ikäiset, joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)

- Laimenna edelleen remdesiviirikonsentraatti, jonka pitoisuus on 100 mg/20 ml (5 mg/ml), määrättyyn pitoisuuteen 1,25 mg/ml 0,9-prosenttisella natriumkloridilla.
- Infuusioon tarvittava kokonaismäärä remdesiviiri-infusioliuosta, jonka pitoisuus on 1,25 mg/ml, lasketaan pediatrialle potilaille tarkoitetusta painonmukaisesta annostusohjelmasta: latausannos 5 mg/kg ja jokainen ylläpitoannos 2,5 mg/kg.
- Pediatrialle potilaille annostukseen käytetään pieniä 0,9-prosenttisia natriumkloridi-infusiopusseja (esim. 25, 50 tai 100 ml) tai sopivan kokoista ruiskua. Suositeltu annos annetaan laskimoinfuusiona, jolloin infuusionesteen kokonaismäärä riippuu annoksesta, jolla aikaansaadaan remdesiviirin tavoitepitoisuus 1,25 mg/ml.
- Alle 50 ml:n tilavuuksiin voidaan käyttää ruiskua.

Kun infuusio on päättynyt, huuhtelee vähintään 30 ml:lla natriumkloridia (9 mg/ml).

Hävitäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1459/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 heinäkuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12 huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON KOTELO (KUIVA-AINE VÄLIKONSENTRAATIKSI
INFUUSIONESTETTÄ VARTEN, LIUOS)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Veklury 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
remdesiviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg remdesiviiriä (5 mg/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Se sisältää myös beetadeksisulfobutyylieetterinatriumia, kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia, lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1459/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI (KUIVA-AINE VÄLIKONSENTRAATIKSI
INFUUSIONESTETTÄ VARTEN, LIUOS)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Veklury 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
remdesiviiri
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 mg/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Veklury 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos remdesiviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Jos Veklury-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tässä pakkausselosteessa olevat tiedot viittaavat siinä tapauksessa lapseesi (eli viittaukset sinuun on tulkittava viittauksiksi lapseesi).

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Veklury on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Veklury-valmistetta
3. Miten Veklury-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Veklury-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Veklury on ja mihin sitä käytetään

Veklury-valmisteen vaikuttava aine on remdesiviiri. Se on viruslääke, jota käytetään COVID-19-taudin hoitoon.

COVID-19-taudin aiheuttaja on koronavirus. Veklury pysäyttää viruksen lisääntymisen soluissa, mikä pysäyttää viruksen lisääntymisen elimistössä. Tämä voi auttaa elimistöäsi selviämään virustartunnasta ja saattaa auttaa sinua paranemaan nopeammin.

Veklury-valmistetta annetaan COVID-19-taudin hoitoon

- aikuisille ja lapsille (vähintään 4 viikon ikäisille, joiden paino on vähintään 3 kg), joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähappea hengityksen apuna, mutta jotka eivät saa hengityskonehoitoa (jossa omatoimista hengitystä avustetaan tai se korvataan mekaanisin keinoin hoidon alussa)
- aikuisille ja lapsille (joiden paino on vähintään 40 kg), jotka eivät tarvitse lisähappea hengityksen apuna ja joilla vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski on suurentunut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Veklury-valmistetta

Sinulle ei yleensä anneta Veklury-valmistetta,

- **jos olet allerginen** remdesiviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

→ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian**, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Veklury-hoidon aloittamista

- **jos sinulla on munuaisvaivoja.** Turvallisuutesi varmistamiseksi lääkäri saattaa seurata vointiasi, jos sinulla on munuaisvaivoja.
- **jos sinulla on immuunipuutos.** Lääkäri saattaa seurata vointiasi tarkemmin varmistaakseen, että hoito toimii, jos immuunijärjestelmäsi ei toimi kunnolla.

Infuusion jälkeiset reaktiot

Veklury voi aiheuttaa allergisia reaktioita infuusion jälkeen ja sen aikana, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita (äkillisiä hengenvaarallisia allergisia reaktioita). Allergisia reaktioita on havaittu harvoin. Saatavissa oleva tieto ei riitä anafylaktisten reaktioiden esiintyvyyden arviointiin. Oireita voivat olla

- verenpaineen tai sydämen sykkeen muutokset
- vähäinen hapen määrä veressä
- kuume
- hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema)
- ihottuma
- pahoinvointi
- oksentelu
- hikoilu
- lihasvärinä.

→ **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat jonkin näistä haittavaikutuksista.

Verikokeet ennen hoitoa ja hoidon aikana

Jos sinulle määrätään Veklury-valmistetta, sinulle saatetaan tehdä verikokeita ennen hoidon aloittamista. Veklury-hoitoa saaville potilaille saatetaan tehdä verikokeita hoidon aikana terveydenhuollon ammattilaisen määräyksen mukaisesti. Näillä kokeilla tarkistetaan mahdolliset munuaisvaivat.

Lapset ja nuoret

Veklury-valmistetta ei saa antaa alle 4 viikon ikäisille lapsille eikä lapsille, jotka painavat alle 3 kg. Valmisteesta ei tiedetä riittävästi, jotta sitä voitaisiin antaa tällaisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Veklury

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Älä käytä klorokiinia tai hydroksiklorokiinia samanaikaisesti Veklury-valmisteen kanssa.

→ **Kerro lääkärille, jos käytät jotain näistä lääkkeistä.**

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana tai jos saatat olla raskaana. Ei ole riittävästi tietoja, jotta voitaisiin olla varmoja siitä, että Veklury-valmistetta on turvallista käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Veklury-valmistetta saa antaa vain, jos hoidosta koituvat mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äidille ja syntymättömälle lapselle aiheutuvat mahdolliset riskit.

Keskustele lääkärin kanssa tehokkaan ehkäisyn tarpeesta Veklury-hoidon aikana.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos imetät. Veklury erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä määrinä. Koska valmisteen käytöstä imetyksen aikana on vain vähän kokemusta, pohtikaa lääkärin kanssa tarkkaan, kannattaako sinun jatkaa imetystä Veklury-hoidon aikana vai keskeyttää imetys hoidon ajaksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Veklury-valmisteella ei odoteta olevan mitään vaikutusta ajokykyyn.

Veklury sisältää syklodekstriinia

Tämä lääkevalmiste sisältää 3 g beetadeksisulfobutyylietterinatriumia 100 mg:n Veklury-annosta kohti (6 g aloitusannoksessa). Tämä aineosa on *syklodekstriiniemulgaattori*, joka edistää lääkkeen liukenemista elimistössä.

Veklury sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 212 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 100 mg:n annos. Tämä vastaa 10,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Veklury-valmistetta annetaan

Veklury-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja 30–120 minuuttia kestäväenä tiputuksena laskimoon (*laskimonsisäisenä infuusiona*) kerran vuorokaudessa. Sinua seurataan tarkasti hoidon aikana.

Suosittelut annos aikuisille ja lapsille

	Aikuiset	Lapset (joiden paino on vähintään 40 kg)	Vähintään 4 viikon ikäiset lapset (joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)
Päivä 1 (yksi latausannos)	200 mg	200 mg	5 mg painokiloa kohti
Päivästä 2 alkaen (kerran vuorokaudessa)	100 mg	100 mg	2,5 mg painokiloa kohti

Hoidon kesto

	Aikuiset	Lapset (joiden paino on vähintään 40 kg)	Vähintään 4 viikon ikäiset lapset (joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)
Potilaat, joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähappea	Kerran vuorokaudessa vähintään 5 päivän ajan. Saatetaan pidentää yhteensä enintään 10 päivään.	Kerran vuorokaudessa vähintään 5 päivän ajan. Saatetaan pidentää yhteensä enintään 10 päivään.	Kerran vuorokaudessa yhteensä enintään 10 päivän ajan.
Potilaat, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski	Kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan, alkaen 7 päivän kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta.	Kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan, alkaen 7 päivän kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta.	Ei sovellu.

Ks. kohta *Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille*, jossa kerrotaan yksityiskohtaisesti, miten Veklury-infuusio annetaan.

Jos saat enemmän Veklury-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska Veklury-valmisteen voi antaa ainoastaan terveydenhuollon ammattilainen, on epätodennäköistä, että saat sitä liikaa tai liian vähän. Jos saat ylimääräisen annoksen tai annos jää väliin, **kerro siitä välittömästi sairaanhoitajalle tai lääkärille**.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Eräät haittavaikutukset voivat olla vakavia tai muuttua vakaviksi:

Harvinaiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- allergiset reaktiot infuusion jälkeen ja sen aikana. Oireita voivat olla:
 - verenpaineen tai sydämen sykkeen muutokset
 - vähäinen hapen määrä veressä
 - kuume
 - hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
 - kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema)
 - ihottuma
 - pahoinvointi
 - oksentelu
 - hikoilu
 - lihasvärinä.

Tuntematon

(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki (äkilliset hengenvaaralliset allergiset reaktiot)
Oireet ovat samat kuin allergisilla reaktioilla, mutta anafylaktiset reaktiot ovat vaikeampia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.
- sinusbradykardia (sydän lyö normaalia hitaammin).

→ **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat jonkin näistä haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- verikokeissa voidaan havaita *transaminaasi*-nimisten maksaentsyymien pitoisuuksien suurenemista
- verikokeissa voidaan havaita, että veren hyytyminen kestää kauemmin.

Yleiset haittavaikutukset

(näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- pahoinvointi
- ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Veklury-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- **Ennen käyttöä** tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- **Käyttökuntoon saatettu** Veklury on laimennettava välittömästi.
- **Laimennettu** Veklury on käytettävä välittömästi. Laimennetun liuoksen sisältäviä pusseja voidaan tarvittaessa säilyttää enintään 24 tunnin ajan alle 25 °C:ssa tai 48 tunnin ajan jääkaapissa. Laimennuksen ja annon välillä saa olla enintään 48 tuntia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Veklury sisältää

- **Vaikuttava aine** on remdesiviiri. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg.
- **Muut aineet** ovat beetadeksisulfobutyylieetterinatrium, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Veklury 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on valkoinen, luonnonvalkoinen tai keltainen jauhe, joka saatetaan käyttökuntoon ja sitten laimennetaan natriumkloridiliuokseen ennen antamista infuusiona laskimoon. Se toimitetaan kertakäyttöisessä kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa.

Veklury-valmiste on saatavilla koteleissa, jotka sisältävät 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:
Ks. lisätiedot valmisteyhteenvedosta.

Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille

Veklury 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos remdesiviiri

Yksi kertakäyttöinen injektiopullo sisältää 100 mg remdesiviiriä valkoisena, luonnonvalkoisena tai keltaisena jauheena käyttökuntoon saattamista ja laimennusta varten.

Yhteenveto hoidosta

Veklury-valmistetta käytetään COVID-19:n hoitoon

- aikuisille ja pediatrialle potilaille (vähintään 4 viikon ikäisille, joiden paino on vähintään 3 kg), joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähapetta (pieni- tai suurivirtauksista happihoitoa tai muuta noninvasiivista ventilaatiota hoidon alussa)
- aikuisille ja pediatrialle potilaille (joiden paino on vähintään 40 kg), jotka eivät tarvitse lisähapetta ja joilla on suurentunut vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski.

Veklury-valmiste annetaan infuusiona laskimoon yhteensä 25 ml:ssa, 50 ml:ssa, 100 ml:ssa tai 250 ml:ssa 0,9-prosentista natriumkloridiliuosta 30–120 minuutin aikana.

Taulukko 1: Suositeltu annos aikuisille ja pediatrialle potilaille

	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 40 kg)	Vähintään 4 viikon ikäiset pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)
Päivä 1 (yksi latausannos)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Päivästä 2 alkaen (kerran vuorokaudessa)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Taulukko 2: Hoidon kesto

	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 40 kg)	Vähintään 4 viikon ikäiset pediatriiset potilaat (joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg)
Potilaat, joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähapetta	Kerran vuorokaudessa vähintään 5 vuorokauden ja enintään 10 vuorokauden ajan.	Kerran vuorokaudessa vähintään 5 vuorokauden ja enintään 10 vuorokauden ajan.	Kerran vuorokaudessa yhteensä enintään 10 vuorokauden ajan.
Potilaat, jotka eivät tarvitse lisähapetta ja joilla on suurentunut vaikean COVID-19- taudin kehittymisen riski	Kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan , alkaen mahdollisimman pian COVID-19- diagnoosin jälkeen ja 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta.	Kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan , alkaen mahdollisimman pian COVID-19-diagnoosin jälkeen ja 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta.	Ei sovellu.

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä ja sitten laimennettava natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) aseptisissa olosuhteissa. Anna laimennettu liuos välittömästi.

Potilaiden munuaisten toiminta on määritettävä klinisen tarpeen mukaan ennen remdesiviirihoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Seuraa potilasta haittavaikutusten varalta infuusion aikana ja sen jälkeen. Ks. jäljempää tiedot haittavaikutuksista ilmoittamisesta.

Kuiva-aineen saattaminen käyttökuntoon

Jokaisen kertakäyttöisen injektiopullon kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon ja sitten laimennettava aseptisissa olosuhteissa.

- Lisää 19 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä injektiopulloon käyttämällä jokaiseen injektiopulloon sopivan kokoista ruiskua ja neulaa. Työnnä neula injektiopullon tulpan keskustan läpi.
- Näin saatu liuos sisältää 5 mg/ml remdesiviiriä.
 - Hävitä injektiopullo, jos alipaine ei vedä steriiliä vettä injektiopulloon.
- Käytä vain **steriiliä** injektionesteisiin käytettävää **vettä** remdesiviirikuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen.
- Ravista injektiopulloa välittömästi 30 sekunnin ajan.
- Anna injektiopullon sisällön asettua 2–3 minuutin ajan. Tuloksena pitäisi olla kirkas liuos.
- Jos injektiopullon sisältö ei liukene kokonaan, ravista injektiopulloa uudestaan 30 sekunnin ajan ja anna sisällön asettua 2–3 minuutin ajan. Toista tämä menettely tarvittaessa, kunnes injektiopullon sisältö on liuennut kokonaan.
- Tarkasta, ettei injektiopullon sulkimessa ole vaurioita.
- Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä sisällä hiukkasia.
- Laimenna välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Laimenna konsentraatti natriumkloridiliuoksella

Käyttökuntoon saatettu Veklury on laimennettava natriumkloridi-injektio-
liuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) aseptisissa olosuhteissa.

Laimennusohjeet aikuisille ja vähintään 40 kg painaville pediatriisille potilaille

Määritä taulukon 3 avulla infuusiopussista vedettävän natriumkloridiliuoksen (9 mg/ml, 0,9 %) määrä.

Taulukko 3: Laimennusohjeet

Annos	Käytettävän infuusiopussin koko	Infuusiopussista vedettävän ja hävitettävän natriumkloridiliuoksen määrä	Käyttökuntoon saatetun Veklury-valmisteen määrä
200 mg (2 injektiopulloa)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injektiopullo)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Huomautus: 100 ml:n infuusiota käytetään ainoastaan potilaille, joilla on vaikea nesterajoitus.

- Vedä ja hävitä vaadittu määrä natriumkloridiliuosta infuusiopussista sopivan kokoisella ruiskulla ja neulalla. Ks. taulukko 3.
- Vedä tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Veklury-valmistetta injektiopullosta sopivan kokoisella ruiskulla. Ks. taulukko 3.
- Siirrä käyttökuntoon saatettu Veklury-valmiste infuusiopussiin.
- Sekoita pussissa oleva liuos kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin 20 kertaa. Älä ravista.
- Anna laimennettu liuos välittömästi tai mahdollisimman pian valmistuksen jälkeen.
- Laimennettu liuos säilyy 24 tuntia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) tai 48 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Laimennusohjeet vähintään 4 viikon ikäisille pediatriksille potilaille, joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg

- Laimenna edelleen remdesiviirikonsentraatti, jonka pitoisuus on 100 mg/20 ml (5 mg/ml), määrättyyn pitoisuuteen 1,25 mg/ml 0,9-prosenttisella natriumkloridilla.
- Infuusioon tarvittava kokonaismäärä remdesiviiri-infuusioliuosta, jonka pitoisuus on 1,25 mg/ml, lasketaan pediatriksille potilaille tarkoitetusta painonmukaisesta annostusohjelmasta: latausannos 5 mg/kg ja jokainen ylläpitoannos 2,5 mg/kg.
- Pediatriksille potilaille annostukseen käytetään pieniä 0,9-prosenttisia natriumkloridi-infuusiopusseja (esim. 25, 50 tai 100 ml) tai sopivan kokoista ruiskua. Suositeltu annos annetaan laskimoinfuusiona, jolloin infuusionesteen kokonaismäärä riippuu annoksesta, jolla aikaansaadaan remdesiviirin tavoitepitoisuus 1,25 mg/ml.
- Alle 50 ml:n määriin voidaan käyttää ruiskua.

Anna infuusio

- Valmistetta on käytettävä sellaisissa olosuhteissa, joissa vaikeiden yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksian, hoito on mahdollista.
- Anna laimennettu liuos 30–120 minuutin aikana taulukossa 4 tai taulukossa 5 kuvatulla nopeudella.
- Kun infuusio on päättynyt, huuhtelee vähintään 30 ml:lla natriumkloridiliuosta (9 mg/ml, 0,9 %).
- Laimennettua liuosta ei saa antaa samanaikaisesti minkään muun lääkkeen kanssa käyttämällä samaa laskimoyhteyttä. Veklury-valmisteen yhteensopivuutta muiden laskimoon annettavien liuosten ja lääkkeiden kuin natriumkloridin kanssa ei tunneta.

Taulukko 4: Infuusionopeus aikuisilla ja vähintään 40 kg painavilla pediatriksilla potilailla

Infuusiopussin tilavuus	Infuusion kesto	Infuusionopeus
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

Taulukko 5: Infuusionopeus vähintään 4 viikon ikäisillä pediatriksilla potilailla, joiden paino on vähintään 3 kg mutta alle 40 kg

Infuusiopussin tilavuus	Infuusion kesto	Infuusionopeus ^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 Infuusionopeutta voidaan säätää infuusionesteen kokonaismäärän perusteella.

Haittavaikutusten seuranta ja ilmoittaminen

- Seuraa potilasta haittavaikutusten varalta infuusion aikana ja sen jälkeen paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.
- Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Säilytä Veklury-valmistetta turvallisesti

- **Ennen käyttöä** tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Älä käytä injektio- tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Veklury-kuiva-aine on valkoista, luonnonvalkoista tai keltaista. Väri ei vaikuta valmisteen säilyvyyteen.
- **Käyttökuntoon saatettu** Veklury on laimennettava välittömästi.
- **Laimennettu** Veklury on annettava välittömästi. Laimennetun liuoksen sisältäviä pusseja voidaan tarvittaessa säilyttää enintään 24 tunnin ajan huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) tai 48 tunnin ajan jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Laimennuksen ja annon välillä saa olla enintään 48 tuntia.

Käyttämätöntä Veklury-kuiva-ainetta, käyttökuntoon saatettua liuosta tai laimennettua liuosta ei saa käyttää uudelleen tai säästää.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi