

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Veklury 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg remdesivir. Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 5 mg/ml remdesivir opløsning.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 3 g sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
Hvidt til råhvidt til gult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Veklury er indiceret til behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne og pædiatriske patienter (der er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg):

- med pneumoni, der kræver supplerende ilt (ilt med lavt eller højt flow eller anden ikke-invasiv ventilation ved behandlingsstart)
- som ikke kræver supplerende ilt og som har en øget risiko for at progrediere til svær COVID-19 (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Patienter skal overvåges nøje, når de får remdesivir (se pkt. 4.4).

Patienter, som får remdesivir ambulant, skal overvåges i henhold til lokal praksis. Remdesivir bør kun anvendes under forhold, hvor behandling af svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er muligt.

Dosering

Tabel 1: Anbefalet dosis hos voksne og pædiatriske patienter

	Givet som intravenøs infusion		
	Voksne	Pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg)	Pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle (der vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg)
Dag 1 (enkelt laddningsdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dag 2 og derefter (en gang dagligt)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabel 2: Behandlingsvarighed

	Voksne	Pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg)	Pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle (der vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg)
Patienter med pneumoni, der kræver supplerende ilt	Dagligt i mindst 5 dage og ikke mere end 10 dage.	Dagligt i mindst 5 dage og ikke mere end 10 dage.	Dagligt i op til i alt 10 dage.
Patienter, der ikke kræver supplerende ilt og som har en øget risiko for at progredierte til svær COVID-19	Dagligt i 3 dage , startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.	Dagligt i 3 dage , startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.	Dagligt i 3 dage , startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.

Særlige populationer*Ældre*

Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder dem i dialyse. Sikkerhedsdata for patienter med svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet (ESRD) er dog begrænsede (se pkt. 4.4) og baseret på en 5 dages behandlingsvarighed. Remdesivirs administrationstidspunkt er uden hensyntagen til dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A, B, C) (se pkt. 5.2). Sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat leverfunktion er imidlertid begrænsede og udelukkende baseret på administration af en enkelt 100 mg dosis.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af remdesivir hos børn, der er under 4 uger gamle og som vejer mindre end 3 kg, er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Immunsupprimeret population

Sikkerheden og effekten af remdesivir hos immunsupprimerede patienter er endnu ikke klarlagt. Der er kun begrænsede data tilgængelige (se pkt. 4.4).

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Remdesivir administreres som intravenøs infusion efter rekonstitution og yderligere fortynding.

Remdesivir må ikke administreres som en intramuskulær (i.m.) injektion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Tabel 3: Anbefalet infusionshastighed – for rekonstitueret og fortyndet remdesivir pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos voksne og pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg

Volumen i infusionspose	Infusionstid	Infusionshastighed
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

Tabel 4: Anbefalet infusionshastighed – for rekonstitueret og fortyndet remdesivir pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg

Volumen i infusionspose	Infusionstid	Infusionshastighed ^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 Infusionshastigheden kan justeres baseret på den samlede volumen, der skal infunderes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed, herunder infusionsrelaterede og anafylaktiske reaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder infusionsrelaterede og anafylaktiske reaktioner, er observeret under og efter administration af remdesivir. Tegn og symptomer kan omfatte hypotension, hypertension, takykardi, bradykardi, hypoxi, feber, dyspnø, hvæsende respiration, angioødem, udslæt, kvalme, opkastning, diaforese og rysten. Langsommere infusionshastigheder, med en maksimal infusionstid på op til 120 minutter, kan overvejes til potentielt at forebygge disse tegn og symptomer. Kontrollér patienter for overfølsomhedsreaktioner under og efter administration af remdesivir, som det er klinisk relevant. Patienter, som får remdesivir ambulant, skal overvåges efter administration i henhold til lokal lægepraksis. Hvis der opstår tegn og symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion, skal administrationen af remdesivir straks seponeres og anden passende behandling skal påbegyndes.

Nedsat nyrefunktion

Hvis det er klinisk relevant, skal patienterne have undersøgt eGFR inden opstart af remdesivir og under behandlingen. Sikkerhedsdata fra patienter med svært nedsat nyrefunktion og ESRD rapporteret under studie GS-US-540-5912 var sammenlignelige med remdesivirs kendte sikkerhedsprofil. Sikkerhedsdata er dog begrænsede hos denne patientpopulation. Af hensyn til den væsentlige større eksponering for metabolitten GS-441524 skal patienter med svært nedsat nyrefunktion og ESRD monitoreres tæt for bivirkninger under behandling med remdesivir (se pkt. 5.2).

Risiko for nedsat antiviral aktivitet ved administration sammen med chloroquin eller hydroxychloroquin

Samtidig administration af remdesivir og chloroquinphosphat eller hydroxychloroquinsulfat anbefales ikke baseret på *in vitro*-data, der påviser en antagonistisk effekt af chloroquin på remdesivirs intracellulære metaboliske aktivering og antivirale aktivitet (se pkt. 4.5 og 5.1).

Immunsupprimerede patienter

Det er uklart, om behandlingsvarigheden på tre dage er tilstrækkelig til at eliminere virus hos immunsupprimerede patienter, hos hvilke forlænget virusudskillelse forekommer. Der kan være en mulig risiko for udvikling af resistens. Der findes kun begrænsede data.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 212 mg natrium pr. 100 mg dosisenhed, svarende til 10,6 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

På grund af antagonisme observeret *in vitro*, anbefales det ikke at administrere remdesivir og chloroquinphosphat eller hydroxychloroquinsulfat samtidig.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers virkning på remdesivir

In vitro er remdesivir et substrat for esteraser i plasma og væv, det lægemiddelmetaboliserende enzym CYP3A4 og er et substrat for organiske aniontransporterende polypeptider 1B1 (OATP1B1) og P-glykoprotein (P-gp)-transportører. GS-704277 (en metabolit af remdesivir) er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3.

Der er udført et lægemiddelinteraktionsstudie med remdesivir. Tabel 5 sammenfatter de farmakokinetiske virkninger af undersøgte lægemidler på remdesivir og metabolitterne GS-704277 og GS-441524.

Tabel 5: Andre lægemidlers virkning på remdesivir og metabolitterne GS-704277 og GS-441524

Lægemedeldosis administreret samtidigt (mg)	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Cyclosporin 400 enkeltdoser	remdesivir: $C_{\max}$ ↑49 % $AUC_{\inf}$ ↑89 % GS-704277: $C_{\max}$ ↑151 % $AUC_{\inf}$ ↑197 % GS-441524: $C_{\max}$ ↑17 % $AUC_{\inf}$ ↔ Der forventes ingen interaktioner, når remdesivir administreres samtidig med hæmmere af OATP1B1/1B3 og/eller P-gp.	Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig, når det administreres samtidig med hæmmere af OATP1B1 og OATP1B3.
Carbamazepin 300 to gange dagligt	remdesivir: $C_{\max}$ ↓13 % $AUC_{\inf}$ ↓8 % GS-704277: $C_{\max}$ ↔ $AUC_{\inf}$ ↔ GS-441524: $C_{\max}$ ↔ $AUC_{\inf}$ ↓17 % Der forventes ingen interaktioner, når remdesivir administreres samtidig med potente CYP3A4-induktorer eller CYP3A4-hæmmere.	Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig, når det administreres samtidig med potente CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer.

BEMÆRK: Interaktionsstudie udført med raske frivillige.

Remdesivirs virkning på andre lægemidler

Remdesivir er ikke en klinisk relevant hæmmer af CYP3A4, OATP1B1 og OATP1B3. *In vitro* er remdesivir en hæmmer af UGT1A1, MATE1, OAT3 og OCT1. Der forventes imidlertid ingen klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner med remdesivir og substrater af disse enzymer eller transportører.

Remdesivir er ikke en klinisk relevant inducer af CYP3A4. Remdesivir inducerede CYP1A2 *in vitro*, men der forventes ingen klinisk signifikant lægemiddelinteraktion med remdesivir og CYP1A2-substrater.

Lægemedelinteraktionsstudier blev udført med remdesivir. Tabel 6 sammenfatter remdesivirs virkning på undersøgte lægemidlers farmakokinetik.

Tabel 6: Remdesivirs virkning på andre lægemidler

Dosis af samtidigt administreret lægemiddel (mg)	Remdesivir-dosis (mg)	Interaktion Geometrisk gennemsnitsændring (%)	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Midazolam 2,5 enkeltdoser	200 enkeltdoser	$C_{\max}$ ↑29% ^a $AUC_{\inf}$ ↑20% ^a Der forventes ingen hæmning, når remdesivir administreres samtidigt med substrat af CYP3A	Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig, når det administreres samtidig med substrat af CYP3A
Midazolam 2,5 enkeltdoser	200 enkeltdoser fulgt af 100 en gang dagligt (10 doser) ^b	$C_{\max}$ ↑45% ^c $AUC_{\inf}$ ↑30% ^c Der forventes ingen induktion, når remdesivir administreres samtidigt med substrat af CYP3A	

Dosis af samtidigt administreret lægemiddel (mg)	Remdesivir-dosis (mg)	Interaktion	Anbefaling vedrørende samtidig administration
		Geometrisk gennemsnitsændring (%)	
Pitavastatin 2 enkeltdoser	200 enkeltdoser	C_{max} $\uparrow 5\%$ ^a AUC_{inf} $\uparrow 17\%$ ^a Der forventes ingen hæmning, når remdesivir administreres samtidigt med substrat af OATP1B1/OATP1B3	Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig, når det administreres samtidig med substrat af OATP1B1/OATP1B3

BEMÆRK: Interaktionsstudie udført med raske frivillige.

- Ingen virkning = 1,00 (0,80-1,25).
- Midazolam administreret med sidste dosis remdesivir.
- Ingen virkning = 1,00 (0,70-1,43).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger en begrænset mængde data fra anvendelsen af remdesivir hos gravide kvinder (mindre end 300 gravide forsøgspersoner). De fleste eksponeringer forekom i andet, tredje eller i et ukendt trimester og de tilgængelige data angiver ingen risiko.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet, ved eksponeringer for remdesivirs hovedmetabolit, der var omkring den humane terapeutiske eksponering (se pkt. 5.3).

På grund af den meget begrænsede erfaring bør remdesivir ikke anvendes under graviditetens første trimester, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med det. Anvendelse under graviditetens andet og tredje trimester kan overvejes.

Brug af sikker prævention under behandling skal overvejes for kvinder i den fertile alder.

Amning

Remdesivir og dets større metabolit udskilles i modermælk i meget små mængder efter intravenøs administration. Der forventes ingen klinisk effekt på spædbarnet på grund af den lave overførsel gennem modermælk og dårlige orale biotilgængelighed.

Da den kliniske erfaring er begrænset, skal en beslutning om amning under behandlingen træffes efter nøje individuel vurdering af benefit/risk-forholdet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om remdesivirs virkning på fertiliteten hos mennesker. Hos hanrotter havde behandling med remdesivir ingen påvirkning på parring eller fertilitet. Der blev dog observeret nedsat fertilitet hos hunrotter (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ikke kendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det forventes, at remdesivir ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning hos raske frivillige er forhøjede transaminaser (14 %). Den mest almindelige bivirkning hos patienter med COVID-19 er kvalme (4 %).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 7 er anført nedenfor efter organ og hyppighed. Hyppighederne er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 7: Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppighed	Bivirkning
<i>Immunsystemet</i>	
Sjælden	overfølsomhed
Ikke kendt	anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	hovedpine
<i>Hjerte</i>	
Ikke kendt	sinusbradykardi*
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	kvalme
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget almindelig	forhøjede transaminaser
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig	udslæt
<i>Undersøgelser</i>	
Meget almindelig	forlænget protrombintid
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	
Sjælden	infusionsrelateret reaktion

*Rapporteret efter markedsføring, sædvanligvis normaliseret inden 4 dage efter sidste administration af remdesivir uden yderligere intervention

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I studier med raske frivillige var stigninger i alanin-aminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller begge hos forsøgspersoner, som fik remdesivir, 1,25 til 2,5 gange øvre normalgrænse (ULN) (10 %) eller 2,5 til 5 gange ULN (4 %). I kliniske studier med patienter med COVID-19 var forekomsten af forhøjede transaminaser tilsvarende hos patienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo eller standardbehandling.

Forlænget protrombintid

I et klinisk studie (NIAID ACTT-1) med patienter med COVID-19 var forekomsten af forlænget protrombintid eller INR (hovedsageligt mindre en 2 gang ULN) højere hos patienter, som fik remdesivir sammenlignet med placebo, og der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af blødningshændelser mellem de to grupper. I studie GS-US-540-9012 var forekomsten af forlænget protrombintid eller INR tilsvarende hos patienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo.

Patienter med nedsat nyrefunktion

I studie GS-US-540-5912 fik 163 hospitalsindlagte patienter med bekræftet COVID-19 og akut nyreskade, kronisk nyresygdom eller ESRD i hæmodialyse remdesivir i op til 5 dage (se pkt. 4.4 og 5.2). Sikkerhedsdata fra disse patienter var sammenlignelige med remdesivirs kendte sikkerhedsprofil. I det samme studie var forekomsten af forlænget protrombintid eller INR højere hos patienter

behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo, og der blev ikke observeret nogen forskel i forekomsten af blødningshændelser i de to grupper (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Remdesivirs sikkerhedsvurdering hos børn i alderen 4 uger og ældre, der vejer mindst 3 kg, med COVID-19 er baseret på data fra et fase 2/3, ikke-blindet klinisk forsøg (studie (GS-US-540-5823) med patienter, som blev behandlet med remdesivir (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger var i overensstemmelse med dem observeret i de kliniske forsøg med remdesivir hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Overdosering af remdesivir skal behandles med generelle understøttende tiltag, herunder monitorering af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Der findes ikke en specifik antidot mod overdosering af remdesivir. I et klinisk farmakologisk studie blev remdesivir 600 mg administreret til 60 raske forsøgspersoner som en enkeltdosis i løbet af 30 minutter, hvilket svarer til 3 gange den terapeutiske startdosis på 200 mg. Kvalme og/eller opkastning (grad 1-2) blev rapporteret for 33 (55 %) forsøgspersoner. Én forsøgsperson (2 %) havde forhøjet ASAT og ALAT (grad 4) uden forhøjelse af bilirubin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AB16

Virkningsmekanisme

Remdesivir er et adenosin-nukleotid prodrug, der metaboliseres i værtsceller, og danner den farmakologisk aktive nukleosidtrifosfat-metabolit. Remdesivirtriphosphat virker som en analog af adenosintrifosfat (ATP) og konkurrerer med det naturlige ATP-substrat om inkorporering i nydannede RNA-streng af den SARS-CoV-2 RNA-afhængige RNA-polymerase, hvilket medfører forsinket terminering af RNA-strengen under replikation af det virale RNA. Som en yderligere mekanisme kan remdesivirtriphosphat også hæmme viral RNA-syntese efter dets indbinding i den virale RNA-skabelon, som følge af overlæsning efter den virale polymerase, der kan forekomme ved tilstedeværelsen af højere nukleotidkoncentrationer. Når remdesivirnukleotid er til stede i den virale RNA-skabelon, er virkningen af indbindingen af det komplementære naturlige nukleotid kompromitteret, og derved hæmmes den virale RNA-syntese.

Antiviral aktivitet

Remdesivir udviste *in vitro*-aktivitet over for et klinisk isolat af SARS-CoV-2 i primære humane epitelceller i luftvejene med en 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) på 9,9 nM efter 48 timers behandling. Remdesivir hæmmede replikationen af SARS-CoV-2 i de kontinuerlige humane lungeepithelcellelinjer Calu-3 og A549-hACE2 med henholdsvis EC_{50} -værdier på 280 nM efter 72 timers behandling og 115 nM efter 48 timers behandling. Remdesivirs EC_{50} -værdier mod SARS-CoV-2 i Vero-celler var 137 nM ved 24 timer og 750 nM ved 48 timer efter behandling.

Den antivirale aktivitet af remdesivir blev antagoniseret af chloroquinphosphat på en dosisafhængig måde, når de to lægemidler blev inkuberet sammen ved klinisk relevante koncentrationer i HEP-2-

celler inficeret med respiratorisk syncytialvirus (RSV). Højere remdesivir EC₅₀-værdier blev observeret med stigende chloroquinphosphatkonzentrationer. Stigende chloroquinphosphatkonzentrationer nedsatte dannelsen af remdesivirtriphosphat i A549-hACE2, HEp-2 og normale humane bronkiale epithelceller.

Baseret på *in vitro*-test beholdt remdesivir tilsvarende antiviral aktivitet (EC₅₀ gange ændring i afskæringsværdier under den *in vitro*-modtagelighedsændring på 2,8 gange) mod kliniske isolater af SARS-CoV-2-varianter sammenlignet med en tidligere SARS-CoV-2-linje-isolat (linje A), herunder varianterne Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) og Omicron-varianter (herunder 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 og XBF). For disse varianter var EC₅₀ ændringsværdierne mellem 0,2 og 2,3 sammenlignet med en tidligere linje SARS-CoV-2-isolat (linje A). Ved brug af SARS-CoV-2-replikonsystemet beholdt remdesivir tilsvarende antiviral aktivitet (EC₅₀ gange ændring i afskæringsværdier under *in vitro*-modtagelighedsændringen på 2,5 gange) mod Omicron-subvariant JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, LB.1 og XBB.1.9.2 sammenlignet med vildtype-referencereplikonet (linje B).

Resistens

I cellekultur

SARS-CoV-2-isolater med reduceret modtagelighed for remdesivir er blevet udvalgt i cellekultur. I et udvalg med GS-441524, remdesivirs modernukleosid, opstod virussamlinger, der udtrykte kombinationer af aminosyre-substitutioner ved V166A, N198S, S759A, V792I, C799F og C799R i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase, hvilket medførte ændringer i EC₅₀ på 2,7 og op til 10,4 gange. Ved individuel introduktion i en vildtype rekombinant virus efter målrettet mutagenese blev der observeret 1,7- til 3,5-gange reduktion i modtagelighed for remdesivir. I et andet udvalg med remdesivir med et SARS-CoV-2-isolat indeholdende P323L-substitution i den virale polymerase opstod en enkelt aminosyresubstitution ved V166L. Rekombinante vira med substitutioner ved P323L alene eller P323L+V166L sammen udviste henholdsvis 1,3 og 1,5 gange ændringer i modtagelighed for remdesivir.

Resistensprofilering af remdesivir ved celledyrkning med CoV-murin hepatitisvirus identificerede to substitutioner (F476L og V553L) i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase ved enheder bevaret på tværs af CoV'er, der gav en 5,6-gange lavere modtagelighed for remdesivir. Introduktion af de tilsvarende substitutioner (F480L og V557L) til SARS-CoV resulterede i en 6-gange lavere modtagelighed overfor remdesivir i cellekultur og svækket SARS-CoV-patogenese i en musemodel. Ved individuel introduktion i en SARS-CoV-2-rekombinant virus gav de tilsvarende substitutioner ved F480L og V557L hver 2-gange reduceret modtagelighed for remdesivir.

I kliniske studier

I NIAID ACTT-1 studiet (CO-US-540-5776) svarede hyppigheden af nye substitutioner i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase blandt 61 patienter med sekventeringsdata tilgængelige ved *baseline* og efter *baseline* til patienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo. Hos 2 patienter behandlet med remdesivir blev der observeret substitutioner i den RNA-afhængige RNA-polymerase, der tidligere var identificeret i udvælgelseseksperimenterne for resistens (V792I eller C799F) og forbundet med en lille ændring i modtagelighed ($\leq 3,4$ -gange) for remdesivir. Ingen andre RNA-afhængige RNA-polymerase substitutioner, der blev observeret hos patienter behandlet med remdesivir, blev forbundet med resistens over for remdesivir.

I studie GS-US-540-5773 blev der blandt 19 patienter behandlet med remdesivir, som havde sekventeringsdata tilgængelige ved *baseline* og efter *baseline*, observeret substitutioner i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase (nsp12) hos 4 patienter. Substitutionerne T76I, A526V, A554V og C697F blev ikke forbundet med resistens over for remdesivir ($\leq 1,45$ -gange ændring i modtagelighed). Virkningen af substitution E665K på modtagelighed for remdesivir kunne ikke bestemmes på grund af manglende replikation.

I studiet GS-US-540-9012 svarede hyppigheden af nye substitutioner i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase blandt 244 patienter med sekventeringsdata tilgængelige ved *baseline* og efter *baseline* til patienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo. Hos en patient behandlet med remdesivir opstod en substitution i den RNA-afhængige RNA-polymerase (A376V) og blev forbundet med et fald i modtagelighed *in vitro* (12,6 gange) for remdesivir. Ingen andre substitutioner i den RNA-afhængige RNA-polymerase eller andre proteiner i det replikationstranskriptionskompleks, der blev observeret hos patienter behandlet med remdesivir, blev forbundet med resistens over for remdesivir.

I studie GS-US-540-5912 opstod der substitutioner i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase blandt 60 patienter med sekvenseringsdata ved *baseline* og efter *baseline* hos 8 patienter behandlet med remdesivir. Hos 4 patienter behandlet med remdesivir opstod der substitutioner i den RNA-afhængige RNA-polymerase (M794I, C799F eller E136V) hvilket blev forbundet med nedsat modtagelighed *in vitro* ($\leq 3,5$ gange) for remdesivir. Ingen andre substitutioner i den RNA-afhængige RNA-polymerase, der blev observeret hos patienter behandlet med remdesivir, blev forbundet med resistens over for remdesivir.

I studie GS-US-540-5823 blev der observeret substitutioner i den virale RNA-afhængige RNA-polymerase blandt patienter med sekventeringsdata tilgængelige ved *baseline* og efter *baseline* (A656P og G670V) hos en ud af 23 patienter behandlet med remdesivir. De observerede substitutioner blev ikke forbundet med resistens over for remdesivir.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier hos patienter med COVID-19

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

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie blev administrationen af remdesivir 200 mg en gang dagligt i 1 dag efterfulgt af remdesivir 100 mg en gang dagligt i op til 9 dage (i alt 10 dage med intravenøst administreret behandling) evalueret hos hospitalsindlagte voksne patienter med COVID-19 med evidens på involvering af de nedre luftveje. Studiet inkluderede 1.062 hospitalsindlagte patienter: 159 (15 %) patienter med let/moderat sygdom (15 % i begge behandlingsgrupper) og 903 (85 %) patienter med svær sygdom (85 % i begge behandlingsgrupper). Let/moderat sygdom blev defineret som $\text{SpO}_2 > 94 \%$ og respirationsfrekvens < 24 åndedrag/minut uden supplerende ilt. Svær sygdom blev defineret som $\text{SpO}_2 \leq 94 \%$ ved omgivende luft, en respirationsfrekvens ≥ 24 åndedrag/min, og et iltbehov eller et behov for mekanisk ventilation. I alt 285 patienter (26,8 %) ($n=131$ fik remdesivir) fik mekanisk ventilation/ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO). Patienterne blev randomiseret 1:1, stratificeret efter sygdommens sværhedsgrad ved inklusion til at få remdesivir ($n=541$) eller placebo ($n=521$) plus standardbehandling.

Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 59 år, og 36 % af patienterne var 65 år eller derover. 64 % var mænd, 53 % var hvide, 21 % var sorte, 13 % var asiater. De mest almindelige komorbiditeter var hypertension (51 %), overvægt (45 %) og type 2-diabetes (31 %). Fordelingen af komorbiditeter var ens mellem de to behandlingsgrupper.

Omkring 38,4 % (208/541) af patienterne fik en 10-dages behandling med remdesivir.

Det primære kliniske effektmål var bedring inden for 29 dage efter randomisering, defineret ved at patienten enten blev udskrevet fra hospital (med eller uden begrænsninger af aktivitet og med eller uden behov for ilt derhjemme) eller indlagt men ikke havde brug for supplerende ilt og ikke længere behøvede vedvarende lægebehandling. Gennemsnits tid til bedring var 10 dage i remdesivirgruppen sammenlignet med 15 dage i placebogruppen (bedringsrateratio 1,29; [95 % CI 1,12 til 1,49], $p < 0,001$).

Der sås ingen forskel i tid til bedring i stratummet med patienter med let/moderat sygdom ved tilmelding (n=159). Median tid til bedring var 5 dage i remdesivirgruppen og 7 dage i placebogruppen (bedringsrateratio 1,10; [95 % CI 0,8 til 1,53]). Oddsene for bedring på ordinalskalaen i remdesivirgruppen ved Dag 15, når der sammenlignes med placebogruppen, var som følger: odds ratio, 1,2 [95 % CI 0,7 til 2,2, p = 0,562].

Blandt patienterne med svær sygdom ved tilmelding (n=903) var median tid til bedring 12 dage i remdesivirgruppen sammenlignet med 19 dage i placebogruppen (bedringsrateratio 1,34; [95 % CI 1,14 til 1,58]; p < 0,001). Oddsene for bedring på ordinalskalaen i remdesivirgruppen ved Dag 15, når der sammenlignes med placebogruppen, var som følger: odds ratio 1,6 [95 % CI 1,3 til 2,0].

Oddsene for bedring på ordinalskalaen var samlet set højere i remdesivirgruppen ved Dag 15, når der sammenlignes med placebogruppen (odds ratio 1,6; [95 % CI 1,3 til 1,9], p < 0,001).

29-dags mortalitet i den generelle population var 11,6 % for remdesivir-gruppen vs. 15,4 % for placebogruppen (hazard ratio 0,73; [95 % CI 0,52 til 1,03]; p=0,07). En posthoc-analyse af 29-dags mortalitet efter ordinalskala er rapporteret i tabel 8.

Tabel 8: 29-dags mortalitetsresultater efter ordinalskala^a ved *baseline*—Forsøg NIAID ACTT-1

	Ordinalscore ved <i>baseline</i>			
	5		6	
	Behøver ilt med lavt flow		Behøver ilt med højt flow eller ikke-invasiv mekanisk ventilation	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
29-dags mortalitet	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard ratio^b (95 % CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Ikke en præspecificeret analyse.

b Hazard ratioer for undergruppers ordinalscore ved *baseline* er fra ikke-stratificeret Cox-proportionale hazard modeller.

Studie GS-US-540-5773 hos patienter med svær COVID-19

Et randomiseret, ikke-blindet, multicenter klinisk studie (Studie 5773) hos patienter på mindst 12 år med bekræftet SARS-CoV-2-infektion, iltmætning på ≤ 94 % ved omgivende luft og radiologisk evidens på pneumoni sammenlignede 200 patienter, som fik remdesivir i 5 dage, med 197 patienter, som fik remdesivir i 10 dage. Alle patienter fik 200 mg remdesivir på Dag 1 og 100 mg en gang dagligt de følgende dage, samt standardpleje. Det primære endepunkt var klinisk status på Dag 14 vurderet på en 7-punkts ordinalskala, der spændte fra hospitalsudskrivning til øgede niveauer af ilt og ventilationsstøtte til dødsfald.

Oddsene for bedring ved Dag 14 for patienter randomiseret til et 10-dages forløb med remdesivir sammenlignet med dem, der var randomiseret til et 5-dages forløb var 0,67 (odds ratio), [95 % CI 0,46 til 0,98]. Statistisk signifikante ubalancer i klinisk status ved *baseline* blev observeret i dette studie. Efter justering af forskelle mellem grupper ved *baseline* var oddsene for bedring ved Dag 14 0,75 (odds ratio), [95 % CI 0,51 til 1,12]. Derudover var der ingen statistisk signifikante forskelle i bedringsrater eller mortalitetsrater i 5-dages og 10-dages grupperne, når der justeres for forskelle mellem grupperne ved *baseline*. 28-dages mortalitet uanset årsag var 12 % vs. 14 % i henholdsvis 5- og 10-dages behandlingsgrupperne.

Studie GS-US-540-9012 hos patienter med bekræftet COVID-19 med øget risiko for sygdomsprogression

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter klinisk forsøg til evaluering af behandlingen med remdesivir i et ambulant forsøg hos 562 patienter, herunder 8 unge (12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg), med bekræftet COVID-19 og med mindst en risikofaktor for sygdomsprogression til hospitalsindlæggelse. Risikofaktorer for sygdomsprogression omfattede: ≥ 60 år, kronisk lungesygdom, hypertension, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, diabetes

mellitus, overvægt, immunkompromitteret tilstand, kronisk mild eller moderat nyresygdom, kronisk leversygdom, aktuel kræft eller seglcellesygdom. Vaccinerede patienter blev udelukket fra studiet.

Patienter, behandlet med remdesivir, fik 200 mg på dag 1 og 100 mg en gang dagligt på efterfølgende dage i 3 dage i alt som intravenøs behandling. Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1, stratificeret efter bopæl på et plejehjem (ja/nej), alder (< 60 vs. ≥ 60 år) og område (USA vs. uden for USA) til at få remdesivir (n=279) eller placebo (n=283) plus standardbehandling.

Gennemsnitsalderen var 50 år (30 % af patienterne var 60 år eller derover) ved *baseline*, 52 % var mænd, 80 % var hvide, 8 % var sorte, 2 % var asiater, 44 % var spanske eller latinamerikanske, median body mass indeks var 30,7 kg/m². De mest almindelige komorbiditeter var diabetes mellitus (62 %), svær overvægt (56 %) samt hypertension (48 %). Median (Q1, Q3) varighed af symptomer inden behandling var 5 (3,6) dage, median virusmængde var 6,3 log₁₀ genpartier/ml ved *baseline*. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret på tværs af remdesivir- og placebobehandlingsgrupperne. Posthoc-eksplorativ analyse af valgfrie biomarkørprøver viste, at 14,8 % af patienterne var serologisk positive ved *baseline*, og 37,7 % var serologisk negative (47,5 % gav ikke samtykke til den valgfrie biomarkørindsamling).

Det primære effektmål var andelen af patienter med COVID-19 relateret til hospitalsindlæggelse (defineret som mindst 24 timers akutbehandling) eller 28 dages mortalitet uanset årsag. Hændelser (COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller 28-dages mortalitet uanset årsag) forekom hos 2 (0,7 %) patienter behandlet med remdesivir sammenlignet med 15 (5,3 %) patienter, der samtidig blev randomiseret til placebo, hvilket viste en reduktion på 87 % i COVID-19 -relateret indlæggelse eller dødelighed uanset årsag sammenlignet med placebo (hazard ratio, 0,134 [95 % CI, 0,031 til 0,586]; p=0,0076. Den absolutte risikoreduktion var 4,6 % (95 % CI, 1,8 % til 7,5 %). Ingen dødsfald blev observeret ved dag 28. Seks af de 17 hospitalsindlæggelser forekom hos deltagere med kendt serostatus ved *baseline* (serologisk positive: n = 0 i remdesivirgruppen og n = 2 i placebogruppen, serologisk negative: n = 2 i remdesivirgruppen og n = 2 i placebogruppen). 11 af de 17 hospitalsindlæggelser forekom hos deltagere med ukendt serostatus ved *baseline* i placebogruppen og ingen i remdesivirgruppen. Der kan ikke drages nogen konklusion om virkningen i delgrupperne stratificeret efter serostatus på grund af det lille antal patienter med kendt serostatus og samlede lave hændelsesrater.

Studie GS-US-540-5912 hos patienter med COVID-19 og nedsat nyrefunktion

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (studie GS-US-540-5912) vurderede remdesivir 200 mg en gang om dagen 1 dag efterfulgt af remdesivir 100 mg en gang om dagen i 4 dage (i alt op til 5 dages intravenøs behandling) hos 243 hospitalsindlagte voksne patienter med bekræftet COVID-19 og nedsat nyrefunktion. Forsøget omfattede 90 patienter (37 %) med AKI (defineret som en 50 % stigning i serumkreatinin inden for en 48 timers periode, der vedvarende i ≥6 timer på trods af understøttende behandling), 64 patienter (26 %) med CKD (eGFR <30 ml/minut) og 89 patienter (37 %) med ESRD (eGFR <15 ml/minut), der krævede hæmodialyse. Patienterne blev randomiseret i et forhold på 2:1, stratificeret af ESRD, behov for ilt med højt flow og region (USA versus eks-USA) til at få remdesivir (n=163) eller placebo (n=80) plus almindelig behandling.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 69 år (62 % af patienterne var 65 år eller derover). 57 % af patienterne var mænd, 67 % var hvide, 26 % var sorte og 3 % var asiater. De mest almindelige risikofaktorer ved *baseline* var hypertension (89 %), diabetes mellitus (79 %) og kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom (51 %). Fordelingen af risikofaktorerne var tilsvarende i de to behandlingsgrupper. I alt 45 patienter (19 %) fik ilt med højt flow, 144 (59 %) fik ilt med lavt flow og 54 (22 %) fik stueluft ved *baseline*. Ingen patienter fik invasiv mekanisk ventilation (IMV). I alt 182 patienter (75 %) fik ikke nyreerstatningsbehandling og 31 patienter (13 %) havde fået en COVID-19-vaccine. Studiet lukkede tidligere end forventet på grund af gennemførlighedsproblemer og var underbemandet til at vurdere primære (død uanset årsag eller IMV ved dag 29) og sekundære endepunkter for undersøgelse af effekt på grund af en lavere end forventet deltagelse.

QT

I et grundigt QT/QTc-studie, hvor 60 raske forsøgspersoner blev doseret med 600 mg remdesivir som en enkeltbehandling, blev der ikke set nogen effekt på QTc-intervallet.

Pædiatrisk population

Studie GS-US-540-5823 er et enkeltarm, ikke-blindet studie med deltagelse af 58 patienter fra fødslen til under 18 år, hvor farmakokinetikken og sikkerheden af remdesivir hos 53 patienter, der var mindst 28 dage gamle og som vejede mindst 3 kg, med COVID-19 (n=53) blev vurderet. Endepunkter for undersøgelse af effekt var sekundære og beskrivende analyseret og skal derfor fortolkes med forsigtighed.

Spædbørn, børn og unge (kohorte 1-4 og 8) (n=53): Patienter, der vejede ≥ 40 kg, fik 200 mg remdesivir på dag 1 efterfulgt af remdesivir 100 mg en gang dagligt de efterfølgende dage (dvs. voksendosis); patienter, der vejede ≥ 3 kg til < 40 kg, fik remdesivir 5 mg/kg på dag 1 efterfulgt af remdesivir 2,5 mg/kg en gang dagligt de efterfølgende dage. Gennemsnits (interval) eksponering til remdesivir var 5 (1; 10) dage.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 7 år (interval 0,1 til 17 år); 57 % var kvinder; gennemsnitsvægten var 24,6 kg (interval: 4 kg til 192 kg). I alt 19 patienter (37 %) var overvægtige (BMI-for-alder ≥ 95 . percentil); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) og 4 (80 %) af patienterne henholdsvis i kohorte 1, 2, 3, 4 og 8. I alt 12 patienter (23 %) var på invasiv mekanisk ventilation (score på 2 på en 7-punkts ordinalskala), 18 (34 %) var på ikke-invasiv ventilation eller ilt med højt flow (score på 3); 10 (19 %) var på ilt med lavt flow (score på 4); og 13 (25 %) var på omgivende luft (score på 5) ved *baseline*. Den samlede gennemsnits (Q1, Q3) varighed af symptomer og indlæggelse inden første dosis remdesivir var henholdsvis 5 (3, 7) dage og 1 (1, 3) dag.

Hos kohorte 1-4 og 8 var gennemsnits (Q1, Q3) ændringen i klinisk status fra *baseline* (vurderet på en 7-punkts ordinalskala, der spændte fra død [score på 1] til hospitalsudskrivning [score på 7]) +2,0 (1,0; 4,0) point på dag 10. Blandt dem med en ordinalscore på ≤ 5 point ved *baseline* var andelen, der havde en ≥ 2 -point forbedring i klinisk status på dag 10 75,0 % (39/52); median (Q1, Q3) tid til bedring var 7 (5, 16) dage. Samlet set blev 60 % af patienterne udskrevet på dag 10. De fleste patienter 92 % (49/53) fik mindst 1 andet lægemiddel end remdesivir samtidigt til behandlingen af COVID-19, inklusive immunmodulatorer og anti-inflammatoriske midler. Tre patienter døde i disse kohorter i studiet.

Nyfødte, for tidligt fødte nyfødte og spædbørn (kohorte 5-7) (n=5): Fuldbårne nyfødte, der var 14 til under 28 dage gamle og vejede mindst 2,5 kg, fik remdesivir 5 mg/kg på dag 1 efterfulgt af remdesivir 2,5 mg/kg en gang dagligt i de efterfølgende dage; fuldbårne nyfødte, der var under 14 dage gamle og vejede mindst 2,5 kg ved fødslen, samt for tidligt fødte nyfødte og spædbørn, der var under 56 dage gamle og vejede mindst 1,5 kg ved fødslen, fik remdesivir 2,5 mg/kg på dag 1 efterfulgt af remdesivir 1,25 mg/kg en gang dagligt i de efterfølgende dage. Sikkerheden og virkningen blev ikke fastlagt hos disse patienter. Ingen patienter døde i disse kohorter i studiet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Remdesivirs farmakokinetiske egenskaber er blevet undersøgt hos raske frivillige og patienter med COVID-19.

Absorption

Remdesivirs farmakokinetiske egenskaber og den dominerende cirkulerende metabolit GS-441524 er blevet evalueret hos raske voksne forsøgspersoner. Efter intravenøs administration af et remdesivir dosisregime for voksne blev en maksimal plasmakoncentration observeret ved infusionens afslutning, uanset dosisniveau, og faldt hurtigt derefter med en halveringstid på ca. 1 time. Maksimale

plasmakoncentrationer for GS-441524 blev observeret 1,5 til 2,0 timer efter starten på en 30 minutters infusion.

Fordeling

Remdesivir er cirka 93 % bundet til humane plasmaproteiner (*ex-vivo*-data) med fri fraktion, der spænder fra 6,4 % til 7,4 %. Bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentration over intervallet på 1 til 10 µM uden evidens på mætning af remdesivirbinding. Efter en enkelt 150 mg dosis af [¹⁴C]-remdesivir hos raske forsøgspersoner var blod-til-plasma forholdet af ¹⁴C-radioaktivitet ca. 0,68 15 minutter efter infusionens start, øget over tid til et forhold på 1,0 efter 5 timer, hvilket indikerer differentiell fordeling af remdesivir og dets metabolitter til plasma eller cellulære komponenter i blodet.

Biotransformation

Remdesivir metaboliseres i stort omfang til den farmakologisk aktive nukleosidanalogue trifosfat GS-443902 (dannet intracellulært). Den metaboliske aktivering involverer hydrolyse af esteraser, som fører til dannelsen af den intermediære metabolit GS-704277. Carboxylesterase 1 og cathepsin A er esteraser, som er ansvarlige for henholdsvis 80 % og 10 % af metabolismen af remdesivir i leveren. Fosforamidat spaltning efterfulgt af fosforylering danner den aktive trifosfat, GS-443902. Defosforylering af alle fosforylerede metabolitter kan føre til dannelsen af den nukleoside metabolit GS-441524, der i sig selv ikke re-fosforyleres effektivt. Decyanering af remdesivir og/eller dets metabolitter, efterfulgt af rhodanese medieret konvertering, genererer thiocyanat-anion. Niveauerne af thiocyanat detekteret efter administration af 100 mg og 200 mg remdesivir blev observeret som værende væsentligt under endogene niveauer i humant plasma.

Elimination

Efter en enkelt 150 mg intravenøs dosis med [¹⁴C]-remdesivir var den gennemsnitlige totale genfinding af dosen 92 % og bestod af hhv. ca. 74 % og 18 % genfundet i urin og fæces. Størsteparten af remdesivir-dosen genfundet i urin var GS-441524 (49 %), mens 10 % blev genfundet som remdesivir. Disse data indikerer, at renal udskillelse er den primære elimineringsvej for GS-441524. Den mediane terminale halveringstid for remdesivir og GS-441524 var hhv. ca. 1 og 27 timer.

Remdesivir og metabolitternes farmakokinetik hos voksne med COVID-19

Farmakokinetisk eksponering for remdesivir og dets metabolitter hos voksne med COVID-19 er anført i tabel 9.

Tabel 9: Flerdosis PK-parametre^a for remdesivir og metabolitter (GS-441524 og GS-704277) efter i.v.-administration med remdesivir 100 mg hos voksne med COVID-19

Parametre Gennemsnit ^b (95 % CI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	1.650 (1.570; 1.730)	85,0 (78,8; 91,7)	128 (118; 139)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	983 (946; 1.020)	1.410 (1.290; 1.530)	229 (219; 241)
C _{tau} (ng/ml)	ND	38,8 (35,7; 42,2)	ND

CI=Konfidensinterval; ND=Ikke påviselig (24 timer efter dosis)

a PK-populationsestimater for 30-minutters i.v.-infusion med remdesivir i 3 dage (Studie GS-US-540-9012, n=148).

b Geometriske gennemsnitsestimater

Andre særlige populationer

Køn, race og alder

Farmakokinetiske forskelle i eksponering for remdesivir blev evalueret vha. en farmakokinetisk populationsanalyse baseret på køn, race og alder. Køn og race påvirkede ikke farmakokinetikken for remdesivir og dets metabolitter (GS-441524 og GS 704277). Farmakokinetisk eksponering for

metabolitten GS-441524 var lettere forhøjet hos hospitalsindlagte patienter med COVID-19 i alderen ≥ 60 år. En dosisjustering var imidlertid ikke nødvendig hos disse patienter.

Graviditet

I CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) studiet var gennemsnitseksposeringen (AUC_{tau} , C_{max} og C_{tau}) for remdesivir og dets metabolitter (GS-441524 og GS-704277) sammenlignelige mellem gravide og ikke-gravide kvinder i den fertile alder.

Pædiatriske patienter

Populationsfarmakokinetikmodeller for remdesivir og dets cirkulerende metabolitter (GS-704277 og GS-441524), udviklet med samlede data fra studier med raske forsøgspersoner og hos voksne og pædiatriske patienter med COVID-19, blev anvendt til at forudsige farmakokinetikseksposering hos 50 pædiatriske patienter i alderen ≥ 28 dage til < 18 år, der vejede ≥ 3 kg (studie GS-US-540-5823) (tabel 10). Den geometriske gennemsnitseksposering (AUC_{tau} , C_{max} og C_{tau}) for patienter, der var ≥ 28 dage til < 18 år gamle og vejede ≥ 3 kg (kohorte 1-4 og 8, $n=50$) ved de administrerede doser var 1 % to 40 % højere for remdesivir, 26 % lavere til 4 % højere for GS-441524 og 13 % lavere til 95 % højere for GS-704277 som sammenlignet med dem hos voksne hospitalsindlagte patienter med COVID-19. Forskellene blev ikke anset som klinisk relevante. Plasmaeksposeringer for hjælpestoffet SBECD var generelt tilsvarende for alle pædiatriske patienter ved doserne administreret i GS-US-540-5823-studiet og var tilsvarende sammenlignet med voksne med normal nyrefunktion, selv om data er meget begrænsede.

Tabel 10: Estimat af farmakokinetikparametre^a af steady-state plasma remdesivir, GS-441524 og GS-704277 hos pædiatriske og voksne, hospitalsindlagte patienter med COVID-19

Parametre gennemsnit ^b	Pædiatriske patienter					Voksne, hospitalsindlagte patienter (N=289)
	Kohorte 1	Kohorte 8	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	
	12 til <18 år, der vejede ≥40 kg (N=12)	<12 år, der vejede ≥40 kg (N=5)	28 dage til <18 år, der vejede 20 til <40 kg (N=12)	28 dage til <18 år, der vejede 12 til <20 kg (N=11)	28 dage til <18 år, der vejede 3 til <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	2.220	2.440	2.990	2.570	2.460	2.160
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1.450	1.430	1.990	1.940	1.500	1.420
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	85,3	96,5	106	105	120	116
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1.480	1.460	1.520	1.530	1.660	1.930
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 PK-parametre blev simuleret med PopPK- modellering med remdesivir infusioner på 0,5 timers varighed.

b Geometriske gennemsnitsestimater.

Pædiatriske, hospitalsindlagte patienter er fra studie GS-US-540-5823; patienterne fik 200 mg på dag 1 efterfulgt af remdesivir 100 mg en gang dagligt på efterfølgende dage (kohorte 1 og 8) eller 5 mg/kg på dag 1 efterfulgt af remdesivir 2,5 mg/kg en gang dagligt på efterfølgende dage (kohorte 2-4) i en samlet behandlingsvarighed på op til 10 dage.

Voksne, hospitalsindlagte patienter er fra studie CO-US-540-5844 (et randomiseret fase 3-studie til at evaluere remdesivirs sikkerhed og antivirale aktivitet hos patienter med alvorlig COVID-19); patienterne fik 200 mg på dag 1 efterfulgt af remdesivir 100 mg en gang dagligt på efterfølgende dage (i alt 10 dages behandlingsvarighed).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for remdesivir og dets metabolitter (GS-441524 og GS-704277) samt hjælpestoffet SBECD blev vurderet hos raske forsøgspersoner, dem med mildt (eGFR 60-89 ml/minut), moderat (eGFR 30-59 ml/minut), svært (eGFR 15-29 ml/minut) nedsat nyrefunktion eller med ESRD (eGFR < 15 ml/minut) i hæmodialyse eller ikke i hæmodialyse efter en enkelt dosis på op til 100 mg remdesivir (tabel 11) og i et fase 3-studie hos COVID-19-patienter med svært nedsat nyrefunktion

(eGFR <30 ml/minut), som fik remdesivir 200 mg på dag 1 efterfulgt af 100 mg fra dag 2 til dag 5 (tabel 12).

Farmakokinetisk eksponering for remdesivir blev ikke påvirket af nyrefunktion eller remdesivirs administrationstidspunkt ved dialyse. Eksponering for GS-704277, GS-441524 og SBECD var henholdsvis op til 2,8 gange, 7,9 gange og 20 gange højere hos dem med nedsat nyrefunktion end hos dem med normal nyrefunktion, hvilket ikke anses som værende klinisk signifikant baseret på de begrænsede forhåndenværende sikkerhedsdata. Dosisjustering af remdesivir er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder dem i dialyse.

Tabel 11: Statistisk sammenligning af farmakokinetiske parametre^a ved enkelt doser for remdesivir og metabolitter (GS-441524 og GS-704277) mellem voksne forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion^b (mildt, moderat, svært nedsat nyrefunktion og ESRD) og voksne forsøgspersoner^a med normal nyrefunktion

GLSM-Ratio ^c (90 % KI)	60-89 ml pr. minut N=10	30-59 ml pr. minut N=10	15-29 ml pr. minut N=10	<15 ml pr. minut		
				Før hæmodialyse N=6	Efter hæmodialyse N=6	Ingen dialyse N=3
Remdesivir						
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} (t•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 (t•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} (t•ng/ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

KI=konfidensinterval; GLSM = geometrisk mindste kvadraters gennemsnit

- a Eksponeringer blev estimeret ved hjælp af en ikke opdelt analyse fra et dedikeret fase 1-studie af nedsat nyrefunktion GS-US-540-9015; enkelt doser på op til 100 mg blev administreret; hver forsøgsperson med nedsat nyrefunktion havde en matchet voksen forsøgsperson tilmeldt med normal nyrefunktion (eGFR ≥90 ml/min/1,73m²), samme køn, og tilsvarende kropsmasseindeks (BMI (± 20 %)) samt alder (± 10 år)
Forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og matchede voksne forsøgspersoner med normal nyrefunktion fik den samme dosis remdesivir
- b eGFR blev beregnet ved hjælp af en kostomlægning ved nyresygdomsligning og rapporteres i ml/min/1,73 m²
- c Ratio beregnet til sammenlignende test af PK-parametre (forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion) med reference (forsøgspersoner med normal nyrefunktion)
- d AUC_{0-72h} for forsøgspersoner i hæmodialyse

Tabel 12: Farmakokinetiske parametre^a for remdesivir og metabolitterne (GS-441524 and GS-704277) efter i.v.-administration af remdesivir (200 mg på dag 1 efterfulgt af 100 mg dagligt på dag 2-5) til voksne med COVID-19 og svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min /1,73 m²)

Parameter Gennemsnitlig ^b (percentil, 5, 95.)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (890; 4.360)	349 (72,4; 818)	232 (61,9; 613)
AUC _{tau} (t•ng/ml)	1.700 (1.030; 2.970)	7.580 (1.630; 18.600)	919 (509; 1.620)

a Populations-PK-estimer for 30-minutters i.v.-infusion med remdesivir i 5 dage (studie GS-US-540-5912, n=90).

b Geometriske gennemsnitsestimater.

Nedsat leverfunktion

Remdesivirs og dets metabolitters (GS-441524 og GS-704277) farmakokinetik blev vurderet hos raske forsøgspersoner og personer med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B eller C) efter en enkelt 100 mg dosis remdesivir. I forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion var gennemsnitlig eksponering (AUC_{inf}, C_{max}) for remdesivir og GS-704277 sammenlignelig ved moderat nedsat leverfunktion og op til 2,4 gange højere ved svært nedsat leverfunktion, stigningen blev dog ikke anset som klinisk signifikant.

Hospitalsindlæggelse

Farmakokinetiske eksponeringer for remdesivir hos hospitalsindlagte patienter med svær lungebetændelse fra COVID-19 var generelt inden for intervallet af eksponeringer hos patienter, der ikke var indlagt. Metabolitniveauerne for GS-704277 og GS-441524 var lettere forhøjede.

Interaktioner

In vitro:

Remdesivir hæmmede CYP3A4. Ved fysiologisk relevante koncentrationer (*steady-state*) hæmmede remdesivir eller dets metabolitter GS-441524 og GS-704277 ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6. Remdesivir er ikke en tidsafhængig hæmmer af CYP450.

Remdesivir inducerede CYP1A2 og muligvis CYP3A4, men ikke CYP2B6.

Dataene indikerer ingen klinisk relevant hæmning af UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 eller 2B7 fra remdesivir eller dets metabolitter GS-441524 og GS-704277. Remdesivir, men ikke dets metabolitter, hæmmede UGT1A1.

For GS-441524 og GS704277 var UGT1A3 det eneste enzym, for hvilket metabolisering kunne påvises.

Remdesivir hæmmede OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3. Ved fysiologisk relevante koncentrationer hæmmede remdesivir og dets metabolitter ikke P-gp og BCRP (se pkt. 4.5).

In vivo:

Baseret på kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med remdesivir forventes der ingen klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner med substrater af CYP1A2, CYP3A4 (herunder dexamethason), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologi

Efter intravenøs administration (langsom bolus) af remdesivir til rhesusaber samt rotter forekom der svær nefrotoksicitet efter korte behandlingsvarigheder. Hos rhesusaber af hankøn medførte

dosisniveauer på 5 mg/kg/dag, 10 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag i 7 dage ved alle dosisniveauer et øget gennemsnitligt urinstofnitrogen, øget gennemsnitlig kreatinin, tubulær atrofi i nyrerne, basofili, mikroskopiske cylinder samt et dyr der uventet døde ved et dosisniveau på 20 mg/kg/dag. Hos rotter medførte dosisniveauer på > 3 mg/kg/dag i op til 4 uger fund, der indikerede nyreskade og/eller dysfunktion. Systemiske eksponeringer (AUC) af den dominerende, cirkulerende metabolit af remdesivir (GS-441524) var 0,1 gange (aber ved 5 mg/kg/dag) og 0,3 gange (rotter ved 3 mg/kg/dag) eksponeringen hos mennesker efter intravenøs administration ved den anbefalede dosis for mennesker.

Carcinogenese

Langvarige dyreforsøg til at vurdere remdesivirs karcinogene potentiale er ikke udført.

Mutagenese

Remdesivir var ikke genotoksisk i en række af undersøgelser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelser i lymfocytter fra humant perifert blod og mikronukleus undersøgelser udført *in vivo* i rotter.

Reproduktionstoksicitet

Hos hunrotter blev der set reduktion i corpus luteum, antallet af implantationssteder og levedygtige embryoer, når remdesivir blev administreret intravenøst dagligt ved en systemisk toksisk dosis (10 mg/kg/dag) 14 dage inden parring og under befrugtning. Eksponeringer for den dominerende, cirkulerende metabolit (GS-441524) var 1,3 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis for mennesker. Der var ingen virkning på hunners reproduktionsevne (parring, fertilitet og befrugtning) ved dette dosisniveau.

Hos rotter og kaniner viste remdesivir ingen virkninger på den embryoføtale udvikling, når det blev administreret til drægtige dyr ved systemiske eksponeringer (AUC) af den dominerende, cirkulerende metabolit af remdesivir (GS-441524), der var op til 4 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis til mennesker.

Hos rotter var der ingen bivirkninger på præ- og postnatal udvikling ved systemiske eksponeringer (AUC) af den dominerende, cirkulerende metabolit af remdesivir (GS-441524), der var lig med eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium
Saltsyre (til justering af pH) (E507)
Natriumhydroxid (til justering af pH) (E524)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med eller administreres samtidig med andre lægemidler i den samme dedikerede slange end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år

Rekonstitueret og fortyndet opløsning til infusion

Fortyndet remdesivir-opløsning til infusionsvæske, opløsning kan opbevares i op til 24 timer under 25 °C eller 48 timer i køleskab (2 °C - 8 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsforhold.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I klart hætteglas (glas), elastomerprop og en aluminiumsforsegling med flip-off hætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Infusionsvæsken skal klargøres til infusion under aseptiske forhold og på samme dag som administrationen. Remdesivir skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration, i det omfang opløsningen og beholderen muliggør det. I tilfælde af fremmede partikler eller misfarvning skal opløsningen kasseres, og en ny opløsning skal klargøres.

Remdesivir skal rekonstitueres med 19 ml sterilt vand til injektionsvæsker og fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, inden administration via intravenøs infusion i løbet af 30 til 120 minutter.

Klargøring af remdesivir infusionsvæske, opløsning

Rekonstitution

Tag de(t) påkrævede antal engangshætteglas frem. For hvert hætteglas:

- Ved anvendelse af aseptisk teknik rekonstitueres remdesivir pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved at tilføje 19 ml sterilt vand til injektionsvæsker ved anvendelse af en sprøjte og kanyler i passende størrelse og kanyler for hvert hætteglas, og indfør kanylen i midten af hætteglasproppen.
 - Hætteglasset skal kasseres, hvis det sterile vand til injektionsvæsker ikke trækkes ind i hætteglasset med vakuum.
- Anvend kun **sterilt vand** til injektionsvæske til at rekonstituere remdesivir pulver.
- Hætteglasset rystes straks i 30 sekunder.
- Lad hætteglassets indhold stabilisere sig i 2 til 3 minutter. Det skal give en klar opløsning.
- Hvis hætteglassets indhold ikke er helt opløst, skal hætteglasset rystes igen i 30 sekunder, og indholdet skal have lov til at stabilisere sig i 2 til 3 minutter. Gentag denne procedure som nødvendigt, indtil hætteglassets indhold er helt opløst.
- Inspicér hætteglasset for at sikre, at beholderens lukning er fri for defekter, og opløsningen er fri for fremmede partikler.
- Fortyndes straks efter rekonstitution.

Fortynding

Der bør udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet mikrobiel kontaminering. Da dette produkt ikke indeholder konserveringsmidler eller bakteriestatiske midler, skal der anvendes aseptisk teknik under klargøring af den endelige parenterale opløsning. Det anbefales at administrere straks efter klargøring, når det er muligt.

Voksne og pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg)

- Tabel 13 bruges til at fastslå volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, som skal trækkes op fra infusionsposen.

Tabel 13: Instruktioner til anbefalet fortynding – Rekonstitueret remdesivir pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Remdesivirdosis	Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsposevolumen, der skal anvendes	Volumen, der skal trækkes op og kasseres fra infusionsposen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)	Påkrævet rekonstitueret remdesivirvolumen
200 mg (2 hætteglas)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 hætteglas)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

BEMÆRK: 100 ml skal reserveres til patienter med svær væskebegrænsning, f.eks. med ARDS eller nyrsvigt.

- Træk det påkrævede volumen natriumchlorid 9 mg/ml op fra posen ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse og kanyler i passende størrelse i henhold til tabel 13, og kassér det.
- Træk det påkrævede volumen af rekonstitueret remdesivir op ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse i henhold til tabel 13. Kassér ikke anvendt opløsning, der er tilbage i remdesivir-hætteglasset.
- Overfør det påkrævede volumen af rekonstitueret remdesivir til den valgte infusionspose.
- Vend forsigtigt posen 20 gange for at blande opløsningen i posen. Må ikke omrystes.
- Den klargjorte opløsning er stabil i 24 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) eller 48 timer i køleskab (2 °C til 8 °C).

Pædiatriske patienter (som er mindst 4 uger gamle og mindst vejer 3 kg til mindre end 40 kg)

- Fortynd yderligere 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivir-koncentrat til en fast koncentration på 1,25 mg/ml med 0,9 % natriumchlorid.
- Den samlede påkrævede infusionsvolumen på 1,25 mg/ml remdesivir-opløsning til infusion er beregnet fra det pædiatriske vægtbaserede doseringsregime på 5 mg/kg til startdosis og 2,5 mg/kg til hver vedligeholdelsesdosis.
- Små 0,9 % infusionsposer med natriumchlorid (f.eks. 25, 50 eller 100 ml) eller en passende størrelse sprøjte skal anvendes til pædiatrisk dosering. Den anbefalede dosis administreres via intravenøs infusion i en samlet volumen afhængigt af den dosis, der giver den tilsigtede remdesivir-koncentration på 1,25 mg/ml.
- Der kan anvendes en sprøjte til at administrere volumener < 50 ml.

Når infusionen er fuldført, skal der skylles med mindst 30 ml natriumchlorid 9 mg/ml.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1459/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 juli 2020

Dato for seneste fornyelse: 12 april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
 SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLASKARTON (PULVER TIL KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Veklury 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
remdesivir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg remdesivir (5 mg/ml efter rekonstitution).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium, saltsyre og natriumhydroxid, se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1459/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET (PULVER TIL KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Veklury 100 mg pulver til koncentrat
remdesivir
Til i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 mg/ml efter rekonstitution

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Veklury 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning remdesivir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Hvis Veklury er ordineret til dit barn, skal du være opmærksom på, at alle oplysninger i denne indlægsseddel er rettet mod dit barn (i det tilfælde skal du forstå det som ”dit barn” i stedet for ”du/dig”).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Veklury
3. Sådan vil du få Veklury
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Veklury er remdesivir. Det er et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle COVID-19.

COVID-19 er forårsaget af en virus, der kaldes en coronavirus. Veklury forhindrer virussen i at formere sig i cellerne, og det forhindrer virus i at formere sig i kroppen. Det kan hjælpe kroppen med at bekæmpe virusinfektionen og kan hjælpe dig med at komme dig hurtigere.

Veklury gives til at behandle COVID-19 hos voksne og børn (der er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg):

- som har lungebetændelse og har brug for ekstra ilt som hjælp til vejrtrækningen, men som ikke er på kunstig ventilation (hvor mekaniske midler anvendes til at hjælpe med eller erstatte spontan vejrtrækning ved behandlingsstart).
- som ikke har brug for ekstra ilt som hjælp til vejrtrækningen og har en øget risiko for at udvikle svær COVID-19.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Veklury

Du vil normalt ikke få Veklury:

- **hvis du er allergisk** over for remdesivir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Veklury (angivet i punkt 6).

→ **Du skal fortælle det til lægen eller sygeplejersken hurtigst muligt**, hvis det gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du begynder at få Veklury:

- **hvis du har nyreproblemer.** Af sikkerhedsmæssige årsager kan lægen overvåge dig, hvis du har nyreproblemer.
- **hvis du har nedsat immunforsvar.** Din læge vil overvåge dig nøje, hvis dit immunsystem ikke fungerer ordentligt for at sikre, at behandlingen virker.

Reaktioner efter infusionen

Veklury kan forårsage allergiske reaktioner efter og under infusionen, herunder anafylaktiske reaktioner (pludselige livstruende allergiske reaktioner). Allergiske reaktioner er sjældent set. Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data. Symptomer kan omfatte:

- Ændring i blodtryk eller hjerterefrekvens (puls)
- Lavt iltniveau i blodet
- Høj temperatur
- Åndenød, hvæsende vejrtrækning
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (angioødem)
- Udslæt
- Kvalme
- Opkastning
- Svedtendens
- Rysten

→ **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du får nogen af disse bivirkninger.

Blodprøver før og under behandling

Hvis du får ordineret Veklury, kan du få taget blodprøver, inden behandlingen påbegyndes. Patienter, der behandles med Veklury, kan få taget blodprøver under behandlingen som fastlagt af lægen. Formålet med disse prøver er at kontrollere nyrerne.

Børn og unge

Veklury må ikke gives til børn under 4 uger eller til børn, der vejer under 3 kg. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give det til disse børn.

Brug af andre lægemidler sammen med Veklury

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler eller for nylig har taget andre lægemidler.

Tag ikke chloroquin eller hydroxychloroquin på samme tid som Veklury.

→ **Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af disse lægemidler.**

Graviditet og amning

Tal med din læge eller sygeplejerske, hvis du er gravid, eller du kan være gravid. Der er ikke tilstrækkelige oplysninger til at sikre, at Veklury er sikker at anvende i graviditetens første trimester. Veklury bør kun blive administreret, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de potentielle risici for moderen og det ufødte barn. **Drøft behovet for at bruge effektiv prævention under behandlingen med Veklury med lægen.**

Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du ammer. Veklury udskilles i modermælk i meget små mængder. Da der er begrænset erfaring med brugen under amning, skal du nøje drøfte med lægen, om amning skal fortsættes eller afbrydes under behandlingen med Veklury.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Veklury forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj.

Veklury indeholder et cyclodextrin

Dette lægemiddel indeholder 3 g sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium i hver 100 mg dosis Veklury (6 g i startdosis). Dette indholdsstof er en *cyclodextrinemulgator*, der hjælper lægemidlet med at blive spredt i kroppen.

Veklury indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 212 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hver 100 mg dosisenhed. Dette svarer til 10,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Veklury

Veklury vil blive givet til dig af en læge eller sygeplejerske som et drop i en vene (en *intravenøs infusion*), der varer 30-120 minutter, en gang dagligt. Du bliver tæt overvåget under behandlingen.

Anbefalet dosis til voksne og børn

	Voksne	Børn (der vejer mindst 40 kg)	Børn, som er mindst 4 uger gamle (der vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg)
Dag 1 (enkelt startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg pr. kg legemsvægt
Dag 2 og derefter (en gang dagligt)	100 mg	100 mg	2,5 mg pr. kg legemsvægt

Hvor længe varer behandlingen

	Voksne	Børn (der vejer mindst 40 kg)	Børn, som er mindst 4 uger gamle (der vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg)
Patienter, som har lungebetændelse og kræver supplerende ilt	Dagligt i mindst 5 dage og ikke mere end 10 dage .	Dagligt i mindst 5 dage og ikke mere end 10 dage .	Dagligt i op til i alt 10 dage .
Patienter, der ikke kræver supplerende ilt og har en øget risiko for at udvikle svær COVID-19	Dagligt i 3 dage , startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.	Dagligt i 3 dage , startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.	Dagligt i 3 dage , startes inden for 7 dage efter symptomstart for COVID-19.

Se *Anvisninger for sundhedspersonale*, som giver oplysninger om, hvordan infusionen med Veklury gives.

Hvis du har fået for meget eller for lidt Veklury

Da Veklury kun gives af sundhedspersonale er det usandsynligt, at du vil få for meget eller for lidt. Hvis du har modtaget en ekstra dosis, eller sprunget en dosis over, **skal du straks fortælle det til sygeplejersken eller lægen**.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være eller kan blive alvorlige:

Sjældne

(kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter)

- Allergiske reaktioner efter og under infusionen. Symptomer kan omfatte:
 - Ændringer i blodtryk eller hjerterefrekvens (puls)
 - Lavt iltniveau i blodet
 - Høj temperatur
 - Åndenød, hvæsende vejrtrækning
 - Hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (angioødem)
 - Udslæt
 - Kvalme
 - Opkastning
 - Svedtendens
 - Rysten

Ikke kendte

(hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

- Anafylaktiske reaktioner, anafylaktisk shock (pludselige livstruende allergiske reaktioner)
Symptomerne er de samme som for allergiske reaktioner, men reaktionen er mere alvorlig og kræver øjeblikkelig lægehjælp.
 - Sinusbradykardi (hjertet slår langsommere end normalt).
- **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du får nogen af disse bivirkninger.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Blodprøver kan vise en stigning i leverenzymen, kaldet *transaminaser*
- Blodprøver kan vise, at det tager længere tid for blodet at koagulere

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Hovedpine
- Kvalme
- Udslæt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Få ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

- **Inden brug** kræver dette lægemiddel ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- **Efter rekonstitution** skal Veklury fortyndes straks.
- **Efter fortynding** skal Veklury anvendes straks. Hvis nødvendigt kan poser med fortyndet opløsning opbevares i op til 24 timer under 25 °C eller op til 48 timer i køleskab. Der må ikke gå mere end 48 timer mellem fortynding og administration af lægemidlet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Veklury indeholder:

- **Aktivt stof:** remdesivir. Hvert hætteglas indeholder 100 mg.
- **Øvrige indholdsstoffer:** sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium, saltsyre og natriumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Veklury 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er et hvidt, råhvidt til gult pulver, der skal rekonstitueres og derefter fortyndes i natriumchloridopløsning inden administration via intravenøs infusion. Det leveres i et klart hætteglas (glas) til engangsbrug.

Veklury fås i kartoner med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:
Der henvises til produktresuméet for yderligere oplysninger.

Anvisninger for sundhedspersonale

Veklury 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
remdesivir

Hvert engangshætteglas indeholder 100 mg remdesivir som et hvidt til råhvidt til gult pulver til rekonstitution og fortynding.

Resumé af behandling

Veklury anvendes til behandling af COVID-19 hos voksne og pædiatriske patienter (der er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg):

- med lungebetændelse, som kræver supplerende ilt (ilt med lavt eller højt flow eller anden ikke-invasiv ventilation ved behandlingsstart)
- som ikke kræver supplerende ilt og som er i risiko for at progredierte til svær COVID-19

Veklury skal administreres via intravenøs infusion i et samlet volumen på 25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml 0,9 % natriumchlorid i løbet af 30 til 120 minutter.

Tabel 1: Anbefalet dosis hos voksne og pædiatriske patienter

	Givet som intravenøs infusion		
	Voksne	Pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg)	Pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle (der vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg)
Dag 1 (enkelt startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dag 2 og derefter (en gang dagligt)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabel 2: Behandlingsvarighed

	Voksne	Pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg)	Pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle (der vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg)
Patienter med pneumoni, der kræver supplerende ilt	Dagligt i mindst 5 dage og ikke mere end 10 dage.	Dagligt i mindst 5 dage og ikke mere end 10 dage.	Dagligt i op til i alt 10 dage.
Patienter, der ikke kræver supplerende ilt og som har en øget risiko for at progredierte til svær COVID-19	Dagligt i 3 dage, startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.	Dagligt i 3 dage, startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.	Dagligt i 3 dage, startes så hurtigt som muligt efter diagnosen med COVID-19 og inden for 7 dage efter symptomstart.

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker og derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning ved anvendelse af aseptisk teknik. Den fortyndede opløsning skal administreres straks.

Som klinisk relevant, skal patienter have nyrefunktionen undersøgt inden opstart med remdesivir og under behandlingen.

Patienten skal monitoreres for bivirkninger under og efter infusionen. Se, hvordan bivirkninger indberettes nedenfor.

Rekonstitution af pulveret

For hvert engangshætteglas skal pulveret rekonstitueres og derefter fortyndes ved anvendelse af aseptisk teknik.

- Tilføj 19 ml sterilt vand til injektion til hætteglasset ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse og kanylen for hvert hætteglas, og indfør kanylen i midten af hætteglasproppen.
- Dette producerer en opløsning på 5 mg/ml remdesivir.
 - Hætteglasset skal kasseres, hvis det sterile vand ikke trækkes ind i hætteglasset med vakuum.
- Anvend kun **sterilt vand** til injektionsvæske til at rekonstituere remdesivir-pulver.
- Hætteglasset rystes straks i 30 sekunder.
- Lad hætteglassets indhold stabilisere sig i 2 til 3 minutter. Det skal give en klar opløsning.
- Hvis hætteglassets indhold ikke er helt opløst, skal hætteglasset rystes igen i 30 sekunder, og indholdet skal have lov til at stabilisere sig i 2 til 3 minutter. Gentag denne procedure som nødvendigt, indtil hætteglassets indhold er helt opløst.
- Inspicér hætteglasset for at sikre, at beholderens lukning ikke er beskadiget.
- Opløsningen må kun bruges, hvis den er klar og fri for partikler.
- Fortyndes straks efter rekonstitution.

Fortynd koncentratet med natriumchloridopløsning

Rekonstitueret Veklury skal fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved anvendelse af aseptisk teknik.

Fortyndingsanvisninger til voksne og pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg

Brug tabel 3 til at fastslå, hvor meget natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), der skal trækkes op fra infusionsposen.

Tabel 3: Fortyndingsanvisninger

Dosis	Infusionsposens størrelse	Mængden af natriumchloridopløsning der trækkes op og kasseres fra infusionsposen	Volumen af rekonstitueret Veklury
200 mg (2 hætteglas)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 hætteglas)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Bemærk: 100 ml infusion skal kun anvendes til patienter med svære væskebegrænsninger.

- Træk det påkrævede volumen natriumchloridopløsning op fra infusionsposen ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse og kanylen, og kassér den. Se tabel 3.
- Træk det påkrævede volumen af rekonstitueret Veklury fra hætteglasset ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse. Se tabel 3.
- Overfør det rekonstituerede Veklury til infusionsposen.
- Vend forsigtigt posen 20 gange for at blande opløsningen i posen. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede opløsning skal administreres straks eller hurtigst muligt efter klargøring. Den fortyndede opløsning er stabil i 24 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) eller 48 timer i køleskab (2 °C til 8 °C).

Fortyndingsanvisninger til pædiatriske patienter (som er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg til mindre end 40 kg)

- Fortynd yderligere 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivir koncentrat til en fast koncentration på 1,25 mg/ml med 0,9 % natriumchlorid.
- Den samlede påkrævede infusionsvolumen på 1,25 mg/ml remdesivir opløsning til infusion er beregnet fra det pædiatriske vægtbaserede doseringsregime på 5 mg/kg til støddosis og 2,5 mg/kg til hver vedligeholdelsesdosis.

- Små 0,9 % infusionsposer med natriumchlorid (f.eks. 25 ml, 50 ml eller 100 ml) eller en passende størrelse sprøjte skal anvendes til pædiatrisk dosering. Den anbefalede dosis administreres via intravenøs infusion i en samlet volumen afhængigt af den dosis, der giver den tilsigtede remdesivir-koncentration på 1,25 mg/ml.
- Der kan anvendes en sprøjte til at administrere volumener < 50 ml.

Administrer infusionen

- Anvend under betingelser, hvor behandling mod svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er mulig.
- Administrer den fortyndede opløsning over 30 til 120 minutter ved hastigheden beskrevet i tabel 4 eller 5.
- Når infusionen er fuldført, skal der skylles med mindst 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning.
- Den fortyndede opløsning må ikke administreres samtidigt med andre lægemidler i den samme i.v.-slange. Kompatibiliteten af Veklury med intravenøse opløsninger og andre lægemidler end natriumchlorid er ikke kendt.

Tabel 4: Infusionshastighed hos voksne og pædiatriske patienter, der vejer 40 kg eller derover

Volumen i infusionspose	Infusionstid	Infusionshastighed
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

Tabel 5: Infusionshastighed hos pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg, men mindre end 40 kg

Volumen i infusionspose	Infusionstid	Infusionshastighed ^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 Infusionshastigheden kan justeres baseret på den samlede volumen, der skal infunderes.

Overvåg og indberet bivirkninger

- Patienten skal monitoreres for bivirkninger under og efter infusionen i henhold til lokal medicinsk praksis.
- Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i **Appendiks V**

Opbevar Veklury sikkert

- **Inden brug** kræver dette lægemiddel ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Må ikke anvendes efter udløbsdatoen angivet på hætteglas/kartoner efter bogstaverne EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Veklury pulver er hvidt til råhvidt til gult. Farven påvirker ikke produktets stabilitet.
- **Efter rekonstitution** skal Veklury fortyndes straks.
- **Efter fortynding** skal Veklury administreres straks. Hvis nødvendigt kan poser med fortyndet opløsning opbevares i op til 24 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) eller op til 48 timer i køleskab (2 °C til 8 °C). Der må ikke gå mere end 48 timer mellem fortynding og administration.

Ikke anvendt Veklury pulver, rekonstitueret opløsning eller fortyndet opløsning må ikke genbruges eller gemmes.

Denne indlægsseddel blev senest ændret