

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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)
- voksne og pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg), 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 progrediere 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.	Ikke relevant.

Særlige populationer

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Remdesivirs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med eGFR ≥ 30 ml/min har modtaget remdesivir til behandling af COVID-19 uden dosisjustering. Remdesivir bør ikke anvendes til patienter med eGFR < 30 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Remdesivirs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data om, hvorvidt dosisjustering er hensigtsmæssig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af remdesivir hos børn, der er mindre end 4 uger gamle og som vejer mindre end 3 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

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 ambulantly, 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.

Øgede transaminaseniveauer

Der er blevet observeret øgede transaminaseniveauer i kliniske studier med remdesivir, herunder hos raske frivillige og patienter med COVID-19. Leverfunktionen skal fastlægges hos alle patienter før opstart af remdesivir og skal overvåges som klinisk relevant, mens det gives. Der er ikke udført nogen kliniske studier med remdesivir hos patienter med nedsat leverfunktion. Remdesivir bør kun anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

- Remdesivir bør ikke opstartes hos patienter med alaninaminotransferase (ALAT) ≥ 5 gange højere end den øvre normalgrænse ved *baseline*.
- Remdesivir skal seponeres hos patienter, der udvikler:
 - ALAT ≥ 5 gange højere end den øvre normalgrænse i løbet af behandling med remdesivir. Behandling kan genoptages, når ALAT er < 5 gange højere end den øvre normalgrænse.
 - ELLER
 - Øget ALAT ledsaget af tegn eller symptomer på leverinflammation eller øget konjugeret bilirubin, basisk fosfatase eller international normaliseret ratio (INR) (se pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er blevet observeret alvorlig nyretoksicitet i dyreforsøg med rotter og aber (se pkt. 5.3). Mekanismen for denne nyretoksicitet kendes ikke fuldt ud, og det kan ikke udelukkes, at dette er relevant for mennesker.

Alle patienter skal have undersøgt eGFR inden opstart af remdesivir og under behandlingen som klinisk relevant. Remdesivir bør ikke anvendes til patienter med eGFR < 30 ml/min.

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

Veklury indeholder sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium, som udskilles og akkumuleres i nyrene hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket muligvis kan påvirke nyrefunktionen negativt. Derfor bør Veklury ikke anvendes til patienter med eGFR < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Lægemiddeldosis administreret samtidigt (mg)	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefaling vedrørende samtidig administration
Cyclosporin 400 enkeltdosis	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 påkrævet, 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 påkrævet, når det administreres samtidig med potente CYP3A4- og/eller P-gp-induktorer.

BEMÆRK: Interaktionsstudie udført med raske frivillige.

Remdesivirs virkning på andre lægemidler

In vitro er remdesivir en hæmmer af CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3. Indtil de respektive kliniske data foreligger, skal samtidig administration af følsomme substrater af disse enzymer og/eller transportører overvejes omhyggeligt. Remdesivir inducerer CYP1A2 og potentielt CYP3A *in vitro*. Administration af remdesivir samtidig med CYP1A2- eller CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk indeks kan føre til tab af deres virkning.

Dexamethason er et substrat for CYP3A4 og selvom remdesivir hæmmer CYP3A4, pga. remdesivirs hurtige clearance efter intravenøs administration, er det ikke sandsynligt at remdesivir har en signifikant virkning på eksponeringen for dexamethason.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelsen af remdesivir hos gravide kvinder. 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). Remdesivir bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med lægemidlet.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling.

Amning

Det er ukendt, om remdesivir udskilles i modermælk eller påvirker det ammede spædbarn, eller om remdesivir har effekt på mælkeproduktionen.

I dyreforsøg er den nukleosidanaloge metabolit GS-441524 blevet påvist i blodet fra diende rotteunger, hvis mødre fik remdesivir. Derfor kan udskillelse af remdesivir og/eller metabolitter i lakterende dyrs mælk antages.

På grund af potentialet for viral transmission til SARS-CoV-2-negative spædbørn og bivirkninger hos ammede spædbørn, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandlingen med remdesivir skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om remdesivirs virkning på fertiliteten. Der var ingen påvirkning på parring eller fertilitet ved behandling med remdesivir hos hanrotter. 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 6 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 6: 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

Hyppighed	Bivirkning
<i>Undersøgelser</i>	
Meget almindelig	forlænget protrombintid
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	
Sjældent	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 ALAT, aspartataminotransferase (ASAT) eller begge hos forsøgspersoner, som fik remdesivir, grad 1 (10 %) eller grad 2 (4 %). I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie med patienter med COVID-19 (NIAID ACTT-1), forekom enhver grad ($\geq 1,25 \times$ øvre normalgrænse (ULN)) af laboratorieafvigelse med øgede niveauer af ASAT og ALAT hos henholdsvis 33 % og 32 % af patienterne, som fik remdesivir, sammenlignet med henholdsvis 44 % og 43 % af patienterne, som fik placebo. Grad ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) laboratorieafvigelse med øgede niveauer af ASAT og ALAT forekom hos henholdsvis 6 % og 3 % af patienterne, som fik remdesivir, sammenlignet med henholdsvis 8 % og 6 % af patienterne, som fik placebo. I et randomiseret, åbent, klinisk multicenter-studie (GS-US-540-5773) med hospitalsindlagte patienter med alvorlig COVID-19, der fik remdesivir i 5 (n=200) eller 10 dage (n=197), forekom enhver grad af laboratorieafvigelse med øgede niveauer af ASAT og ALAT hos henholdsvis 40 % og 42 % af patienterne, som fik remdesivir. Grad ≥ 3 laboratorieafvigelse med øgede niveauer af ASAT og ALAT forekom begge hos 7 % af patienterne, som fik remdesivir. I et randomiseret, åbent, klinisk multicenter-studie (GS-US-540-5774) med hospitalsindlagte patienter med moderat COVID-19, der fik remdesivir i 5 (n=191) eller 10 dage (n=193) sammenlignet med standardbehandling (n=200), forekom enhver grad af laboratorieafvigelse med øgede niveauer af ASAT og ALAT hos henholdsvis 32 % og 33 % af patienterne, som fik remdesivir, og hos henholdsvis 33 % og 39 % af patienterne, som fik standardbehandling. Grad ≥ 3 laboratorieafvigelse med øgede niveauer af ASAT og ALAT forekom hos henholdsvis 2 % og 3 % af patienterne, som fik remdesivir og hos henholdsvis 6 % og 8 %, som fik standardbehandling.

Forlænget protrombintid

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

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)), hvor 53 patienter deltog, 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.

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 EC_{50} -værdier blev observeret med stigende chloroquinphosphatkoncentrationer. Stigende chloroquinphosphatkoncentrationer nedsatte dannelsen af remdesivirtriphosphat i A549-hACE2, HEp-2 og normale humane bronkiale epitelceller.

Baseret på *in vitro*-test beholdt remdesivir tilsvarende antiviral aktivitet (< 2,5 gange ændring) mod kliniske isolater af SARS-CoV-2-varianter indeholdende P323L-substitutionen i den virale polymerase, herunder varianterne Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) og Zeta (P.2), sammenlignet med den tidligere SARS-CoV-2-linje (linje A) isolater. For kliniske isolater af Delta (B.1.617.2) og Omicron (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 og BA.5) varianter beholdt remdesivir også antiviral aktivitet (< 0,7 gange ændring) i forhold til linje A SARS-CoV-2-isolater. Remdesivirs antivirale aktivitet mod SARS-CoV-2-varianter er angivet i tabel 7.

Tabel 7: Remdesivirs antivirale aktivitet mod kliniske isolater af SARS-CoV-2-varianter

SARS-CoV-2-linje	Land først identificeret	WHO nomenklatur	Nøgle-substitutioner	Remdesivir EC ₅₀ (nM)	Gange ændring i modtagelighed	Ændring i modtagelighed
A	USA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	UK	Alpha	P323L	192	1,58	Ingen ændring ^a
B.1.351	Sydafrika	Beta	P323L	141	1,19	Ingen ændring ^a
P.1	Brasilien	Gamma	P323L	97	0,82	Ingen ændring ^a
B.1.617.2	Indien	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Ingen ændring ^a
B.1.429	USA	Epsilon	P323L	210	1,94	Ingen ændring ^a
P.2	Brasilien	Zeta	P323L	151	1,17	Ingen ændring ^a
B.1.526	USA	Iota	P323L	258	2,33	Ingen ændring ^a
B.1.617.1	Indien	Kappa	P323L	77	0,63	Ingen ændring ^a
C.37	Peru	Lambda	P323L	175	1,37	Ingen ændring ^a
B.1.1.529	Sydafrika	Omicron				
BA.1			P323L	44	0,45	Ingen ændring ^a
BA.2			P323L	25	0,23	Ingen ændring ^a
BA.2.12.1			P323L	33	0,20	Ingen ændring ^a
BA.4			P323L	25	0,15	Ingen ændring ^a
BA.5			P323L	106	0,66	Ingen ændring ^a

a Gange ændring: < 2,5 er ikke signifikant. Ingen varianter viste nogen reduktion i modtagelighed.

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, V792L, 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 Veklury sammenlignet med placebo. Hos 2 patienter behandlet med Veklury blev der observeret substitutioner i den RNA-afhængige RNA-polymerase, der tidligere var identificeret i udvælgelseseksperimenterne for resistens (V792L 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 Veklury, blev forbundet med resistens over for remdesivir.

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 Veklury sammenlignet med placebo. Hos en patient behandlet med Veklury 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 replikationstransskriptionskompleks, der blev observeret hos patienter behandlet med Veklury, 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 SpO₂ > 94 % og respirationsfrekvens < 24 åndedrag/minut uden supplerende ilt. Svær sygdom blev defineret som SpO₂ ≤ 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.

QT

Nuværende non-kliniske og kliniske data tyder ikke på en risiko for QT-forlængelse, men QT-forlængelse er ikke blevet evalueret fuldt ud hos mennesker.

Pædiatrisk population

Studie GS-US-540-5823 er et enkeltarm, ikke-blindet studie, hvor farmakokinetikken og sikkerheden af remdesivir hos pædiatriske 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. Studiet er igangværende.

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 den samlede studiepopulation 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 under studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med remdesivir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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. Maksimal 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 %. Bindningen 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 nukleosidanalog 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 metaboliseringen 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)	2 700 (2 440; 2 990)	143 (135; 152)	198 (180; 218)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	1 710 (1 480; 1 980)	2 410 (2 250; 2 580)	392 (348; 442)
C _{tau} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5; 66,8)	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=147).

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-704277 og GS-441524). 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.

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 farmakokinetikeksponering hos 50 pædiatriske patienter i alderen ≥ 28 dage til < 18 år, der vejede ≥ 3 kg (studie GS-US-540-5823) (tabel 10). Den geometriske gennemsnitseksponeering (AUC_{tau}, C_{max} og C_{tau}) for disse patienter ved de administrerede doser var højere for remdesivir (44 % til 147 %), GS-441524 (-21 % til 25 %) og GS-704277 (7 % til 91 %) som sammenlignet med dem hos voksne hospitalsindlagte patienter med COVID-19. Stigningerne blev ikke anset som klinisk signifikante.

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=277)
	Kohorte 1 12 til <18 år, der vejede ≥40 kg (N=12)	Kohorte 8 <12 år, der vejede ≥40 kg (N=5)	Kohorte 2 28 dage til <18 år, der vejede 20 til <40 kg (N=12)	Kohorte 3 28 dage til <18 år, der vejede 12 til <20 kg (N=11)	Kohorte 4 28 dage til <18 år, der vejede 3 til <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
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 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

Remdesivirs og GS-441524s farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke blevet vurderet. Remdesivir udskilles ikke uændret i urin i nogen nævneværdig grad, men dets hovedmetabolit GS-441524 udskilles i nyrene og metabolitniveauerne i plasma kan teoretisk øges hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hjælpestoffet sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium udskilles i nyrene og akkumuleres hos patienter med reduceret nyrefunktion. Veklury bør ikke anvendes til patienter med eGFR < 30 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Remdesivirs og GS-441524s farmakokinetik ved nedsat leverfunktion er ikke blevet vurderet. Leverens rolle i remdesivirs metabolisme er ikke kendt.

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

Remdesivir hæmmede CYP3A4 *in vitro* (se pkt. 4.5) Ved fysiologisk relevante koncentrationer (*steady-state*) hæmmede remdesivir eller dets metabolitter GS-441524 og GS-704277 ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vitro*. Remdesivir er ikke en tidsafhængig hæmmer af CYP450 *in vitro*.

Remdesivir inducerede CYP1A2 og muligvis CYP3A4, men ikke CYP2B6 *in vitro* (se pkt. 4.5).

In vitro-data 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 *in vitro*.

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

Remdesivir hæmmede OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* (se pkt. 4.5).

Ved fysiologisk relevante koncentrationer hæmmede remdesivir og dets metabolitter ikke P-gp og BCRP *in vitro*.

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 nyrene, 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 Uforlideligheder

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 aluminiumsførsegling 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 kanyle i passende størrelse og kanyle for hvert hætteglas.
 - 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 bakteriostatika, 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 11 bruges til at fastslå volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, som skal trækkes op fra infusionsposen.

Tabel 11: 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 nyresvigt.

- Træk det påkrævede volumen natriumchlorid 9 mg/ml op fra posen ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse og kanyle i passende størrelse i henhold til tabel 11, og kassér det.
- Træk det påkrævede volumen af rekonstitueret remdesivir op ved anvendelse af en sprøjte i passende størrelse i henhold til tabel 11.
- 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 <http://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. ETIKETERING

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

QR-kode indsættes senere www.veklury.eu

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at modtage 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).
- voksne og børn (der vejer mindst 40 kg), 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 leverproblemer.** Nogle mennesker udvikler et øget antal leverenzzymer, når de får Veklury. Din læge vil tage blodprøver, inden behandlingen påbegyndes, for at se om det er sikkert at give det til dig.
- **hvis du har nyreproblemer.** Nogle mennesker med alvorlige nyreproblemer må ikke få dette lægemiddel. Din læge vil tage blodprøver, for at se om det er sikkert at give det til dig.
- **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 hjertefrekvens (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, vil du få taget blodprøver, inden behandlingen påbegyndes. Patienter, der behandles med Veklury, vil få taget blodprøver under behandlingen, som fastlagt af lægen. Formålet med disse prøver er at kontrollere nyrer og lever og hvor hurtigt dit blod koagulerer. Veklury vil blive stoppet, hvis dine nyrer eller din lever viser tegn på skade under behandlingen. Se punkt 4 (*Bivirkninger*).

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 anden medicin sammen med Veklury

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin.

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 foreligger ikke tilstrækkelig information til at være sikker på, at anvendelse af Veklury under graviditet er sikker. Veklury vil kun blive administreret, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de potentielle risici for moderen og det ufødte barn. **Du skal bruge effektiv prævention, mens du er i behandling med Veklury.**

Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du ammer. Det vides endnu ikke, om Veklury eller COVID-19-virussen udskilles i modermælk, eller hvilke virkninger det kan have på barnet eller mælkeproduktionen. Din læge kan hjælpe dig med at beslutte, om du skal fortsætte med at amme eller begynde behandling med Veklury. Du skal overveje de potentielle fordele ved behandlingen for dig, sammenlignet med de sundhedsmæssige fordele og risici ved amning for dit barn.

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.

3. Sådan vil du få 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.	Ikke relevant.

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

Hvis du får 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 leverenzzymer, 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.

Tag 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester 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

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

Nederland

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Scan nedenstående kode med en mobilenhed for at få disse oplysninger på andre sprog.

QR-kode indsættes senere www.veklury.eu

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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)
- voksne og pædiatriske patienter (der vejer mindst 40 kg), som ikke kræver supplerende ilt og som er i risiko for at progrediere 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 progrediere 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.	Ikke relevant.

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.

Alle patienter skal have deres lever-, nyrefunktion og protrombintid (PT) kontrolleret, inden behandlingen påbegyndes og som klinisk relevant 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 kanyler for hvert hætteglas. 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 kanyler, 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 råkvidt 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.

Information på andre sprog

- **Scan nedenstående kode med en mobilenhed for at få oplysningerne på andre sprog.**

QR-kode indsættes senere www.veklury.eu

Denne indlægsseddel blev senest ændret