

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg remdesivir. Etter rekonstitusjon inneholder hvert hetteglass 5 mg/ml remdesiviropløsning.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 3 g betadekssulfobutyleternatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).  
Hvitt til off-white til gult pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Veklury er indisert til behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos:

- voksne og pediatriske pasienter (fra minst 4 ukers alder og som veier minst 3 kg) med pneumoni som krever oksygenbehandling (oksygen ved lav eller høy strømming eller annen ikke-invasiv ventilasjon på begynnelsen av behandlingen)
- voksne og pediatriske pasienter (som veier minst 40 kg) som ikke krever oksygenbehandling, og som står i fare for å utvikle alvorlig covid-19

(se pkt. 5.1)

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter skal overvåkes mens de får remdesivir (se pkt. 4.4).

Pasienter som får remdesivir poliklinisk skal overvåkes i henhold til lokal medisinsk praksis. Skal brukes under forhold der behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er mulig.

## Dosering

**Tabell 1: Anbefalt dose hos voksne og pediatrike pasienter**

|   | Gitt som intravenøs infusjon |  |   |
|---|------------------------------|--|---|
|   | Voksne                       | Pediatrike pasienter (som veier minst 40 kg) | Pediatrike pasienter fra minst 4 ukers alder (som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg) |
| <b>Dag 1 (enkel startdose)</b>            | 200 mg                       | 200 mg                                       | 5 mg/kg   |
| <b>Dag 2 og fremover (én gang daglig)</b> | 100 mg                       | 100 mg                                       | 2,5 mg/kg   |

**Tabell 2: Behandlingsvarighet**

|   | Voksne   | Pediatrike pasienter (som veier minst 40 kg)   | Pediatrike pasienter fra minst 4 ukers alder (som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg) |
|---|--|--|---|
| Pasienter med <b>pneumoni</b> og som krever oksygenbehandling   | Daglig i <b>minst 5 dager</b> og ikke mer enn <b>10 dager</b> .  | Daglig i <b>minst 5 dager</b> og ikke mer enn <b>10 dager</b> .  | Daglig i inntil <b>totalt 10 dager</b> .  |
| Pasienter som <b>ikke krever oksygenbehandling</b> , og som står i fare for å utvikle alvorlig covid-19 | Daglig i <b>3 dager</b> , med oppstart så snart som mulig etter diagnosen covid-19 er bekreftet og innen 7 dager etter symptomdebut. | Daglig i <b>3 dager</b> , med oppstart så snart som mulig etter diagnosen covid-19 er bekreftet og innen 7 dager etter symptomdebut. | Ikke relevant.  |

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med dosejustering av remdesivir hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til remdesivir har ikke blitt evaluert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med eGFR  $\geq 30$  ml/min har fått remdesivir til behandling av covid-19 uten justering av dosen. Remdesivir skal ikke brukes hos pasienter med eGFR  $< 30$  ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til remdesivir har ikke blitt evaluert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er ikke kjent om justering av dosen er hensiktsmessig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av remdesivir hos barn under 4 ukers alder og som veier mindre enn 3 kg, har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### *Immunkompromittert populasjon*

Sikkerhet og effekt av remdesivir hos immunkompromitterte pasienter har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes kun begrensede data (se pkt. 4.4).

## Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Remdesivir skal administreres via intravenøs infusjon etter rekonstitusjon og ytterligere fortykning.

Skal ikke gis som intramuskulær (i.m.) injeksjon.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

**Tabell 3: Anbefalt infusjonshastighet – for rekonstituert og fortynnet remdesivir pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning hos voksne og pediatriske pasienter som veier minst 40 kg**

| Infusjonsposevolum | Infusjonsvarighet | Infusjonshastighet |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| 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        |

**Tabell 4: Anbefalt infusjonshastighet – for rekonstituert og fortynnet remdesivir pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning hos pediatriske pasienter fra minst 4 ukers alder som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg**

| Infusjonsposevolum | Infusjonsvarighet | Infusjonshastighet <sup>a</sup> |
|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| 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 Infusjonshastigheten kan tilpasses det totale volumet som skal infunderes.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Overfølsomhet inkludert infusjonsrelaterte og anafylaktiske reaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert infusjonsrelaterte og anafylaktiske reaksjoner har blitt observert under og etter administrering av remdesivir. Tegn og symptomer kan omfatte hypotensjon, hypertensjon, takykardi, bradykardi, hypoksi, feber, dyspné, hvesende pust, angioødem, utslett, kvalme, oppkast, overdreven svette og skjelving. Langsommere infusjonshastigheter, med maksimal infusjonstid på opptil 120 minutter, kan vurderes for potensielt å forebygge slike tegn og symptomer. Overvåk pasientene for overfølsomhetsreaksjoner under og etter administrering av remdesivir etter klinisk behov. Pasienter som får remdesivir poliklinisk skal overvåkes i henhold til lokal medisinsk praksis. Hvis det oppstår tegn og symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon, skal administrering av remdesivir avbrytes umiddelbart og egnet behandling initieres.

#### Forhøyede transaminaser

Forhøyede transaminaser har blitt observert i kliniske studier med remdesivir, inkludert hos friske frivillige og pasienter med covid-19. Leverfunksjonen skal måles hos alle pasienter før oppstart av remdesivir og den skal overvåkes under behandling i henhold til klinisk behov. Det er ikke utført kliniske studier med remdesivir hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Remdesivir må bare brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon dersom potensiell nytte oppveier potensiell risiko.

- Remdesivir må ikke initieres hos pasienter med alaninaminotransferase (ALAT)  $\geq 5$  ganger øvre normalgrense ved baseline.

- Remdesivir må seponeres hos pasienter som utvikler:
  - ALAT  $\geq$  5 ganger øvre normalgrense under behandling med remdesivir. Det kan gjenopptas når ALAT  $<$  5 ganger øvre normalgrense.  
ELLER
  - Forhøyet ALAT etterfulgt av tegn eller symptomer på leverinflammasjon eller forhøyet konjugert bilirubin, alkalisk fosfatase eller internasjonal normalisert ratio (INR) (se pkt. 4.8 og 5.2).

#### Nedsatt nyrefunksjon

I dyrestudier med rotter og aper ble alvorlig nyretoksisitet observert (se pkt. 5.3). Mekanismen for denne nyretoksisiteten er ikke fullstendig forstått. Relevans for mennesker kan ikke utelukkes.

eGFR skal måles hos alle pasienter før oppstart med remdesivir og under behandling ved klinisk behov. Remdesivir skal ikke brukes hos pasienter med eGFR  $<$  30 ml/min.

#### Risiko for nedsatt antiviral aktivitet ved samtidig administrering med klorokin eller hydroksyklorokin

Samtidig administrering av remdesivir og klorokinfosfat eller hydroksyklorokinsulfat anbefales ikke basert på *in vitro*-data, som viser en antagonistisk effekt av klorokin på den intracellulære metabolske aktiveringen og den antivirale aktiviteten til remdesivir (se pkt. 4.5 og 5.1).

#### Immunkompromitterte pasienter:

Det er uklart om behandlingsvarigheten på tre dager er tilstrekkelig til å fjerne viruset hos immunkompromitterte pasienter, hvor langvarig virusutskillelse forekommer. Det er en potensiell risiko for resistensutvikling. Kun begrensede data er tilgjengelige.

#### Hjelpestoffer

Veklury inneholder betadekssulfobutyleternatrium, som skilles ut via nyrene og akkumuleres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, noe som potensielt kan forverre nyrefunksjonen. Veklury anbefales derfor ikke hos pasienter med eGFR  $<$  30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Farmakodynamiske interaksjoner

På grunn av antagonisme observert *in vitro*, anbefales ikke samtidig administrering av remdesivir med klorokinfosfat eller hydroksyklorokinsulfat.

#### Farmakokinetiske interaksjoner

##### *Andre legemidlers effekt på remdesivir*

*In vitro* er remdesivir et substrat for esteraser i plasma og vev, det legemiddelmetaboliserende enzymet CYP3A4 og for de organiske anion-transporterende polypeptidene 1B1 (OATP1B1) og P-glykoprotein-transportører (P-gp). GS-704277 (en metabolitt av remdesivir) er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3.

En legemiddelinteraksjonsstudie ble utført med remdesivir. Tabell 5 oppsummerer de farmakokinetiske effektene av undersøkte legemidler på remdesivir og metabolittene GS-704277 og GS-441524.

**Tabell 5: Effekt av andre legemidler på remdesivir og metabolittene GS-704277 og GS-441524**

| Dose for samtidig administrert legemiddel (mg) | Interaksjon<br>Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)  | Anbefaling ved samtidig administrering  |
|--|--|---|
| Ciklosporin<br>400 enkeltdose                  | remdesivir: $C_{maks}$ ↑49 %<br>$AUC_{inf}$ ↑89 %<br>GS-704277: $C_{maks}$ ↑151 %<br>$AUC_{inf}$ ↑197 %<br>GS-441524: $C_{maks}$ ↑17 %<br>$AUC_{inf}$ ↔<br>Ingen interaksjoner forventes ved samtidig administrering av remdesivir med hemmere av OATP1B1/1B3 og/eller P-gp. | Det er ikke nødvendig med dosejustering av remdesivir når det administreres sammen med hemmere av OATP1B1 og OATP1B3.             |
| Karbamazepin<br>300 to ganger daglig           | remdesivir: $C_{maks}$ ↓13 %<br>$AUC_{inf}$ ↓8 %<br>GS-704277: $C_{maks}$ ↔<br>$AUC_{inf}$ ↔<br>GS-441524: $C_{maks}$ ↔<br>$AUC_{inf}$ ↓17 %<br>Ingen interaksjoner forventes ved samtidig administrering av remdesivir med sterke CYP3A4-induktorer eller CYP3A4-hemmere.   | Det er ikke nødvendig med dosejustering av remdesivir når det administreres sammen med sterke induktorer av CYP3A4 og/eller P-gp. |

MERK: Interaksjonsstudie utført på friske frivillige.

#### Remdesivirs effekt på andre legemidler

*In vitro* er remdesivir en hemmer av CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3. Frem til aktuelle kliniske data er tilgjengelige, bør samtidig administrering av sensitive substrater av disse enzymene og/eller transportørene vurderes med forsiktighet. Remdesivir inducerer CYP1A2 og potensielt CYP3A *in vitro*. Samtidig administrering av remdesivir med CYP1A2- eller CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks kan føre til at de mister effekten.

Deksametason er et substrat for CYP3A4 og selv om remdesivir hemmer CYP3A4, grunnet remdesivirs raske utskillelse etter i.v.-administrering, er det usannsynlig at remdesivir har en signifikant effekt på deksametason-eksponering.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av remdesivir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved eksponering for den utbredte metabolitten til remdesivir, som var omtrent som eksponering ved behandling hos mennesker (se pkt. 5.3). Remdesivir skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med legemidlet nødvendig.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling.

### Amming

Det er ukjent om remdesivir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Effekten på det diende spedbarnet og effekten på melkeproduksjonen er ukjent.

I dyrestudier har den nukleosidanaloge metabolitten GS-441524 blitt påvist i blodet hos diende rotteunger av moryr som ble gitt remdesivir. Det kan derfor antas at remdesivir og/eller metabolitter utskilles i melken til diegivende dyr.

På grunn av risiko for virusoverføring til SARS-CoV-2-negative spedbarn og bivirkninger fra legemidlet hos spedbarn som ammes, må fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, tas i betraktning og en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med remdesivir skal seponeres/avstås fra må tas.

### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av remdesivir på fertilitet hos mennesker. Hos hannrotter var det ingen effekt på paring eller fertilitet ved behandling med remdesivir. Hos hunnrotter ble det imidlertid observert nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ukjent.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Remdesivir antas å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen hos friske frivillige er forhøyede transaminaser (14 %). Den vanligste bivirkningen hos pasienter med covid-19 er kvalme (4 %).

#### Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 6 er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvens defineres slik: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 6: Liste over bivirkninger i tabellform**

| Frekvens   | Bivirkning                                |
|--|---|
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>                                   |   |
| Sjeldne  | overfølsomhet                             |
| Ikke kjent   | anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk |
| <i>Nevrologiske sykdommer</i>  |   |
| Vanlige  | hodepine                                  |
| <i>Hjertesykdommer</i>   |   |
| Ikke kjent   | sinusbradykardi*                          |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i>                                     |   |
| Vanlige  | kvalme                                    |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier</i>                                 |   |
| Svært vanlige  | forhøyede transaminaser                   |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i>                                      |   |
| Vanlige  | utslett                                   |
| <i>Undersøkelser</i>   |   |
| Svært vanlige  | forlenget protrombintid                   |
| <i>Skader, forgiftning og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i> |   |
| Sjeldne  | infusjonsrelatert reaksjon                |

\*Rapportert etter markedsføring, normaliseres vanligvis innen 4 dager etter siste administrasjon av remdesivir uten ytterligere tiltak

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Forhøyede transaminaser*

I studier på friske frivillige forsøkspersoner som fikk remdesivir, var økning i alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) eller begge, grad 1 (10 %) eller grad 2 (4 %). I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie på pasienter med covid-19 (NIAID ACTT-1) forekom laboratorieavvik av enhver grad ( $\geq 1,25 \times$  øvre normalgrense (ULN)) med forhøyet ASAT og forhøyet ALAT hos henholdsvis 33 % og 32 % av pasientene som fikk remdesivir,

sammenlignet med henholdsvis 44 % og 43 % av pasientene som fikk placebo. Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times \text{ULN}$ ) laboratorieavvik med forhøyet ASAT og forhøyet ALAT forekom hos henholdsvis 6 % og 3 % av pasientene som fikk remdesivir, sammenlignet med henholdsvis 8 % og 6 % av pasientene som fikk placebo. I en randomisert, åpen, multisenter klinisk studie (studie GS-US-540-5773) hos sykehusinnlagte pasienter med alvorlig covid-19, som fikk remdesivir i 5 (n = 200) eller 10 dager (n = 197) forekom laboratorieavvik av enhver grad med forhøyet ASAT og forhøyet ALAT hos henholdsvis 40 % og 42 % av pasientene som fikk remdesivir. Grad  $\geq 3$  laboratorieavvik med forhøyet ASAT og forhøyet ALAT forekom begge hos 7 % av pasientene som fikk remdesivir. I en randomisert, åpen, multisenter klinisk studie (studie GS-US-540-5774) hos sykehusinnlagte pasienter med moderat covid-19 som fikk remdesivir i 5 (n = 191) eller 10 dager (n = 193), sammenlignet med standardbehandling (n = 200), forekom laboratorieavvik av enhver grad med forhøyet ASAT og forhøyet ALAT hos henholdsvis 32 % og 33 % av pasientene som fikk remdesivir og 33 % og 39 % av pasientene som fikk standardbehandling. Grad  $\geq 3$  laboratorieavvik med forhøyet ASAT og forhøyet ALAT forekom hos henholdsvis 2 % og 3 % av pasientene som fikk remdesivir og 6 % og 8 % av pasientene som fikk standardbehandling.

#### *Forlenget protrombintid*

I en klinisk studie (NIAID ACTT-1) av pasienter med covid-19 var forekomsten av forlenget protrombintid eller INR (hovedsakelig grad 1–2) høyere hos forsøkspersoner som fikk remdesivir sammenlignet med placebo, og ingen forskjell ble observert i forekomsten av blødningshendelser mellom de to gruppene. Protrombintid skal overvåkes under behandlingen med remdesivir i henhold til klinisk behov. I studie GS-US-540-9012 var forekomsten av økt protrombintid eller INR tilsvarende hos pasienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhetsvurderingen av remdesivir hos barn med covid-19 i alderen 4 uker og eldre og som veier minst 3 kg, er basert på data fra en åpen klinisk fase 2/3-studie (Studie GS-US-540-5823) som inkluderte 53 pasienter som ble behandlet med remdesivir (se pkt. 5.1). De observerte bivirkningene var i samsvar med de som ble observert i kliniske studier med remdesivir hos voksne.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Behandling av overdosering med remdesivir skal bestå av generelle støttende tiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering med remdesivir.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, ATC-kode: J05A B16

#### Virkningsmekanisme

Remdesivir er et adenosinnukleotid-prodrug som metaboliseres i vertsceller og danner den farmakologisk aktive nukleosidtrifosfat-metabolitten. Remdesivir-trifosfat fungerer som en analog av adenosintrifosfat (ATP) og konkurrerer med naturlig ATP-substrat for inkorporering i begynnende RNA-kjeder ved den SARS-CoV-2 RNA-avhengige RNA-polymerasen, noe som resulterer i forsinket



kjedeterminering under replikasjon av virus-RNA. Som en ytterligere mekanisme kan remdesivir-trifosfat også hemme virus-RNA-syntesen etter inkorporeringen i templat-virus-RNA-et, som følge av «read-through» av viruspolymerasen som kan finne sted ved høyere nukleotidkonsentrasjoner. Når remdesivir-nukleotid er til stede i virus-RNA-templatet, blir inkorporeringen av det komplementære, naturlige nukleotidet mindre effektivt, noe som hemmer virus-RNA-syntesen.

### Antiviral aktivitet

Remdesivir viste *in vitro*-aktivitet mot et klinisk isolat av SARS-CoV-2 i primære humane luftveiseepitelceller med en 50 % effektiv konsentrasjon ( $EC_{50}$ ) på 9,9 nM etter 48 timers behandling. Remdesivir hemmet replikasjonen av SARS-CoV-2 i de kontinuerlige humane lungeepitelcellelinjene Calu-3 og A549-hACE2 med  $EC_{50}$ -verdier på henholdsvis 280 nM etter 72 timers behandling og 115 nM etter 48 timers behandling.  $EC_{50}$ -verdiene til remdesivir mot SARS-CoV-2 i Vero-celler var 137 nM ved 24 timer og 750 nM 48 timer etter behandling.

Den antivirale aktiviteten til remdesivir ble antagonisert av klorokinfosfat på en doseavhengig måte når de to legemidlene ble koinkubert ved klinisk relevante konsentrasjoner i HEp-2-celler infisert med respiratorisk syncytialvirus (RSV). Det ble observert høyere remdesivir  $EC_{50}$ -verdier ved økte konsentrasjoner av klorokinfosfat. Økende konsentrasjoner av klorokinfosfat reduserte dannelsen av remdesivir-trifosfat i A549-hACE2, HEp-2 og normale humane bronkiale epitelceller.

Basert på *in vitro*-testing beholdt remdesivir tilsvarende antiviral aktivitet (< 2,5 ganger endring) mot kliniske isolater av SARS-CoV-2-varianter som inneholder P323L-substitusjonen i den virale polymerasen inkludert variantene alfa (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 tidligere isolater av avstamning SARS-CoV-2 (avstamning A). For de kliniske isolatene av variantene delta (B.1.617.2) og omikron (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 og BA.5) beholdt remdesivir også antiviral aktivitet (< 0,7 ganger endring) sammenlignet med SARS-CoV-2-isolater av avstamning A. Den antivirale aktiviteten til remdesivir mot SARS-CoV-2-varianter er presentert i tabell 7.

**Tabell 7: Remdesivirs antivirale aktivitet mot kliniske isolater av SARS-CoV-2-varianter**

| SARS-CoV-2 avstamning | Land først identifisert | WHO-nomenklatur | Nøkkel-substitusjoner | Remdesivir $EC_{50}$ (nM) | Ganger endring i følsomhet | Endring i følsomhet        |
|-----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| A                     | USA                     | -               | -                     | 110                       | 1,0                        |                            |
| B.1.1.7               | Storbritannia           | alfa            | P323L                 | 192                       | 1,58                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| B.1.351               | Sør-Afrika              | beta            | P323L                 | 141                       | 1,19                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| P.1                   | Brasil                  | gamma           | P323L                 | 97                        | 0,82                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| B.1.617.2             | India                   | delta           | P323L, G671S          | 70                        | 0,59                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| B.1.429               | USA                     | epsilon         | P323L                 | 210                       | 1,94                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| P.2                   | Brasil                  | zeta            | P323L                 | 151                       | 1,17                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| B.1.526               | USA                     | iota            | P323L                 | 258                       | 2,33                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| B.1.617.1             | India                   | kappa           | P323L                 | 77                        | 0,63                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| C.37                  | Peru                    | lambda          | P323L                 | 175                       | 1,37                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| B.1.1.529             | Sør-Afrika              | omikron         |                       |                           |                            |                            |
| BA.1                  |                         |                 | P323L                 | 44                        | 0,45                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| BA.2                  |                         |                 | P323L                 | 25                        | 0,23                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| BA.2.12.1             |                         |                 | P323L                 | 33                        | 0,20                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| BA.4                  |                         |                 | P323L                 | 25                        | 0,15                       | Ingen endring <sup>a</sup> |
| BA.5                  |                         |                 | P323L                 | 106                       | 0,66                       | Ingen endring <sup>a</sup> |

a Ganger endring: < 2,5- er ikke signifikant. Ingen varianter viser redusert følsomhet.

### Resistens

#### *I cellekultur*

SARS-CoV-2-isolater med redusert følsomhet for remdesivir er valgt i cellekultur. I ett utvalg med GS-441524, foreldre-nukleosidet til remdesivir, dukket det opp virussamlinger som uttrykte

kombinasjoner av aminosyresubstitusjoner ved V166A, N198S, S759A, V792I, C799F og C799R i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen, som ga endringer i EC<sub>50</sub> på 2,7 opptil 10,4 ganger. Ved individuell introduksjon til et rekombinant villtypevirus ved stedsrettet mutagenese ble det observert 1,7 til 3,5 ganger redusert følsomhet for remdesivir. I et annet utvalg med remdesivir ved bruk av et SARS-CoV-2-isolat som inneholdt P323L-substitusjonen i den virale polymerasen, dukket det opp en enkelt aminosyresubstitusjon ved V166L. Rekombinante virus med substitusjoner ved P323L alene eller P323L+V166L i kombinasjon viste henholdsvis 1,3 og 1,5 ganger endret følsomhet for remdesivir.

Resistensprofilering av remdesivir i cellekultur ved bruk av CoV-murint hepatittvirus identifiserte to substitusjoner (F476L og V553L) i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen i konserverte residuer i koronavirus, som ga 5,6 ganger redusert følsomhet for remdesivir. Introduksjon av de korresponderende substitusjonene (F480L og V557L) i SARS-CoV resulterte i 6 ganger redusert følsomhet for remdesivir i cellekultur og svekket SARS-CoV-patogenese i en musemodell. Ved individuell introduksjon til et rekombinant SARS-CoV-2-virus ga hver av de korresponderende substitusjonene ved F480L og V557L 2 ganger redusert følsomhet for remdesivir.

#### *I kliniske studier*

I NIAID ACTT-1-studien (CO-US-540-5776) blant 61 pasienter med tilgjengelige sekvenseringsdata ved baseline og etter baseline, var raten av substitusjoner som oppstod i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen lignende hos pasienter behandlet med Veklury sammenlignet med placebo. Hos 2 pasienter behandlet med Veklury ble det observert substitusjoner i den RNA-avhengige RNA-polymerasen tidligere identifisert i resistensseleksjonsforsøk (V792I eller C799F) og assosiert med  $\leq 3,4$  ganger endring i følsomhet for remdesivir. Ingen andre RNA-avhengige RNA-polymerasesubstitusjoner som ble observert hos pasienter behandlet med Veklury, var assosiert med resistens mot remdesivir.

I studien GS-US-540-9012, blant 244 pasienter med tilgjengelige sekvenseringsdata ved baseline og etter baseline, var raten av substitusjoner som oppstod i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen lignende hos pasienter behandlet med Veklury sammenlignet med placebo. Hos én pasient behandlet med Veklury oppstod én substitusjon i RNA-avhengig RNA-polymerase (A376V), og dette ble assosiert med en reduksjon i *in vitro*-følsomhet for remdesivir (12,6 ganger). Ingen andre substitusjoner i RNA-avhengig RNA-polymerase eller andre proteiner i replikasjons-transkripsjonskomplekset som ble observert hos pasienter behandlet med Veklury, var assosiert med resistens mot remdesivir.

I studie GS-US-540-5823, blant pasienter med tilgjengelige sekvenseringsdata ved baseline og etter baseline, ble det observert substitusjoner i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen (A656P og G670V) hos én av 23 pasienter behandlet med remdesivir. Substitusjonene som er observert har ikke vært assosiert med resistens mot remdesivir.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Kliniske studier hos pasienter med covid-19*

##### NIAID ACTT-1-studien (CO-US-540-5776)

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie som evaluerte remdesivir 200 mg én gang daglig i 1 dag etterfulgt av remdesivir 100 mg én gang daglig i opptil 9 dager (totalt opptil 10 dager med intravenøs administrert behandling) hos sykehusinnlagte, voksne pasienter med covid-19 med evidens for nedre luftveislager. Studien inkluderte 1062 sykehusinnlagte pasienter: 159 (15 %) pasienter med mild/moderat sykdom (15 % i begge behandlingsgruppene) og 903 (85 %) pasienter med alvorlig sykdom (85 % i begge behandlingsgruppene). Mild/moderat sykdom var definert som SpO<sub>2</sub> > 94 % og respirasjonsfrekvens < 24 åndedrag/minutt uten oksygenbehandling; alvorlig sykdom var definert som SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94 % på omgivelsesluft, en respirasjonsfrekvens  $\geq$  24 åndedrag/min og et behov for oksygen eller et behov for mekanisk ventilasjon. Totalt 285 pasienter (26,8 %) (n = 131 fikk remdesivir) var på mekanisk ventilasjon / ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO). Pasientene ble randomisert 1:1, stratifisert etter alvorlighetsgrad på

sykdommen ved innrulling, til å få remdesivir (n = 541) eller placebo (n = 521), pluss standardbehandling.

Gjennomsnittlig alder ved baseline var 59 år og 36 % av pasientene var 65 år eller eldre. 64 % var menn, 53 % var hvite, 21 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 13 % var asiatiske. De vanligste komorbiditetene var hypertensjon (51 %), fedme (45 %) og diabetes mellitus type 2 (31 %); fordelingen av komorbiditeter var omtrent lik mellom de to behandlingsgruppene.

Cirka 38,4 % (208/541) av pasientene fikk 10-dagers behandling med remdesivir.

Det primære kliniske endepunktet var rekonvalesenstid i løpet av 29 dager etter randomisering, definert som enten utskrivning fra sykehus (med eller uten aktivitetsbegrensninger og med eller uten behov for oksygenbehandling hjemme) eller sykehusinnleggelse, men uten behov for oksygenbehandling og ikke lenger behov for pågående medisinsk behandling. Median rekonvalesenstid var 10 dager i remdesivir-gruppen sammenlignet med 15 dager i placebogruppen (rekonvalesensfrekvensratio 1,29; [95 % KI 1,12 til 1,49],  $p < 0,001$ ).

Ingen forskjell i rekonvalesenstid ble observert i stratumet for pasienter med mild/moderat sykdom ved innrulling (n = 159). Median rekonvalesenstid var 5 dager i remdesivir-gruppen og 7 dager i placebogruppen (rekonvalesensfrekvensratio 1,10 [95 % KI 0,8 til 1,53]); oddsen for forbedring i ordinalskalaen i remdesivir-gruppen ved dag 15 sammenlignet med placebogruppen var som følger: odds ratio, 1,2; [95 % KI 0,7 til 2,2,  $p = 0,562$ ].

Blant pasientene med alvorlig sykdom ved innrulling (n = 903) var median rekonvalesenstid 12 dager i remdesivir-gruppen sammenlignet med 19 dager i placebogruppen (rekonvalesensfrekvensratio 1,34; [95 % KI 1,14 til 1,58];  $p < 0,001$ ); oddsen for forbedring i ordinalskalaen i remdesivir-gruppen ved dag 15 sammenlignet med placebogruppen var som følger: odds ratio, 1,6; [95 % KI 1,3 til 2,0].

Samlet var oddsen for forbedring i ordinalskalaen høyere i remdesivir-gruppen ved dag 15 sammenlignet med placebogruppen (odds ratio, 1,6; [95 % KI 1,3 til 1,9],  $p < 0,001$ ).

29-dagersmortaliteten i den generelle populasjonen var 11,6 % for remdesivir-gruppen mot 15,4 % for placebo-gruppen (risikoforhold, 0,73; [95 % KI 0,52 til 1,03];  $p = 0,07$ ). En post-hoc-analyse av 29-dagersmortalitet etter ordinalskala gjengis i tabell 8.

**Tabell 8: Resultat for 29-dagersmortalitet etter ordinalskala<sup>a</sup> ved baseline – NIAID ACTT-1-studien**

|  | Ordinal-score ved baseline        |                   |   |                  |
|--|-----------------------------------|-------------------|---|------------------|
|  | 5                                 |                   | 6   |                  |
|  | Trenger oksygen med lav strømning |                   | Trenger oksygen med høy strømning eller ikke-invasiv mekanisk ventilasjon |                  |
|  | Remdesivir (N = 232)              | Placebo (N = 203) | Remdesivir (N = 95)   | Placebo (N = 98) |
| <b>29-dagers-mortalitet</b>                | 4,1                               | 12,8              | 21,8  | 20,6             |
| <b>Risikoforhold<sup>b</sup> (95 % KI)</b> | 0,30 (0,14, 0,64)                 |                   | 1,02 (0,54, 1,91)   |                  |

a Ikke en prespesifisert analyse.

b Risikoforhold for undergrupper med ordinal-score baseline er fra ustratifiserte Cox proporsjonale risikomodeller.

#### Studie GS-US-540-5773 hos pasienter med alvorlig covid-19

En randomisert, åpen, klinisk multisenterstudie (studie 5773) av pasienter fra 12 år med bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon, oksygenmetning på  $\leq 94$  % på omgivelsesluft og radiologisk bevis på pneumoni sammenlignet 200 pasienter som fikk remdesivir i 5 dager med 197 pasienter som fikk remdesivir i 10 dager. Alle pasientene fikk 200 mg remdesivir på dag 1 og 100 mg én gang daglig de etterfølgende dagene, pluss standardbehandling. Det primære endepunktet var klinisk status på dag 14 vurdert på en 7-punkts ordinalskala som gikk fra utskrivning fra sykehus til økende nivåer av oksygen og ventilasjonsstøtte til død.

Odds for forbedring ved dag 14 for pasienter randomisert til 10-dagers behandling med remdesivir sammenlignet med de randomisert til 5-dagers behandling var 0,67 (odds ratio); [95 % KI 0,46 til 0,98]. Statistisk signifikante ubalanser i klinisk status ved baseline ble observert i denne studien. Etter justering for forskjeller mellom gruppene ved baseline var odds for forbedring ved dag 14 0,75 (odds ratio); [95 % KI 0,51 til 1,12]. Det var i tillegg ingen statistisk signifikante forskjeller i rekonvalesensfrekvenser eller dødelighet mellom 5-dagersgruppen og 10-dagersgruppen etter justering for forskjeller mellom gruppene ved baseline. 28-dagers dødelighet uansett årsak var 12 % mot 14 % i gruppene med henholdsvis 5- og 10-dagers behandling.

#### Studie GS-US-540-9012 hos pasienter med bekreftet covid-19 med økt risiko for sykdomsprogresjon

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk multisenterstudie for å evaluere behandling med remdesivir i poliklinisk setting hos 562 pasienter, inkludert 8 ungdommer (i alderen 12 år og eldre som veide minst 40 kg), med bekreftet covid-19 og minst én risikofaktor for sykdomsprogresjon til sykehusinnleggelse. Risikofaktorer for sykdomsprogresjon var: alder  $\geq 60$  år, kronisk lungesykdom, hypertensjon, kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom, diabetes mellitus, fedme, immunkompromittert tilstand, kronisk mild eller moderat nyresykdom, kronisk leversykdom, nåværende kreft eller sigdcellesykdom. Vaksinerte pasienter ble ekskludert fra studien.

Pasienter behandlet med remdesivir fikk 200 mg på dag 1 og 100 mg én gang daglig på påfølgende dager i totalt 3 dager med intravenøst administrert behandling. Pasientene ble randomisert 1:1, stratifisert i henhold til bosted i sykehjem (ja/nei), alder ( $< 60$  vs.  $\geq 60$  år) og region (USA vs. ikke-USA) til å motta remdesivir ( $n = 279$ ) eller placebo ( $n = 283$ ), pluss standardbehandling.

Ved baseline var gjennomsnittlig alder 50 år (med 30 % av pasientene 60 år eller eldre); 52 % var menn, 80 % var av europeisk opprinnelse, 8 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse, 2 % var av asiatiske opprinnelse, 44 % var av latinamerikansk opprinnelse; median kroppsmasseindeks var 30,7 kg/m<sup>2</sup>. De vanligste komorbiditetene var diabetes mellitus (62 %), fedme (56 %) og hypertensjon (48 %). Median (Q1, Q3) varighet av symptomene før behandling var 5 (3,6) dager; median viral belastning var 6,3 log<sub>10</sub> kopier/ml ved baseline. Baseline demografi og sykdomskarakteristika var balansert på tvers av remdesivir- og placebobehandlingsgruppene. Post-hoc eksplorative analyser av valgfrie biomarkørprøver viste at 14,8 % av pasientene var serologisk positive ved baseline og 37,7 % var serologisk negative (47,5 % samtykket ikke til valgfri innsamling av biomarkører).

Det primære endepunktet var andelen pasienter med covid-19-relatert sykehusinnleggelse (definert som minst 24 timers akuttbehandling) eller 28-dagers dødelighet uansett årsak. Hendelser (covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller 28-dagers dødelighet uansett årsak) oppstod hos 2 (0,7 %) pasienter behandlet med remdesivir sammenlignet med 15 (5,3 %) pasienter som samtidig ble randomisert til placebo, noe som viste en reduksjon på 87 % i covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller dødelighet uansett årsak sammenlignet med placebo (hasardratio, 0,134 [95 % KI, 0,031 til 0,586];  $p = 0,0076$ ). Den absolutte risikoreduksjonen var 4,6 % (95 % KI, 1,8 % til 7,5 %). Ingen dødsfall ble observert på dag 28. Seks av de 17 sykehusinnleggelsene forekom hos deltakere med kjent serostatus ved baseline (serologisk positive:  $n = 0$  i remdesivir-gruppen og  $n = 2$  i placebogruppen, serologisk negative:  $n = 2$  i remdesivir-gruppen og  $n = 2$  i placebogruppen). Elleve av de 17 sykehusinnleggelsene forekom hos deltakere med ukjent serostatus ved baseline i placebogruppen og ingen i remdesivir-gruppen. Det kan ikke trekkes noen konklusjoner om effekten i undergrupper inndelt etter serostatus grunnet det lave antallet pasienter med kjent serostatus og generelt lav frekvens av hendelser.

#### QT

Nåværende prekliniske og kliniske data antyder ikke en risiko for QT-forlengelse, men QT-forlengelse har ikke blitt fullstendig evaluert hos mennesker.

#### Pediatrik populasjon

Studie GS-US-540-5823 er en enarmet, åpen studie hvor farmakokinetikken og sikkerheten til remdesivir hos pediatrike pasienter som var minst 28 dager gamle og veide minst 3 kg med covid-19

(n = 53) ble vurdert. Endepunktene for effekt var sekundære og deskriptivt analysert. Disse bør derfor tolkes med forsiktighet. Studien er pågående.

Pasienter som veide  $\geq 40$  kg fikk 200 mg remdesivir på dag 1 etterfulgt av remdesivir 100 mg én gang daglig de påfølgende dagene (dvs. dosen for voksne). Pasienter som veide  $\geq 3$  kg til  $< 40$  kg fikk remdesivir 5 mg/kg på dag 1 etterfulgt av remdesivir 2,5 mg/kg én gang daglig de påfølgende dagene. Median (variasjonsbredde) eksponering for remdesivir var 5 (1, 10) dager.

Ved baseline var median alder 7 år (variasjonsbredde: 0,1 til 17 år); 57 % var jenter: median vekt var 24,6 kg (variasjonsbredde: 4 kg til 192 kg). Totalt 19 pasienter (37 %) var sykkelig overvektige (aldersrelatert BMI  $\geq 95$ . persentil); 7 [58 %], 2 [17 %], 3 [27 %], 3 [27 %] og 4 [80 %] pasienter i henholdsvis kohort 1, 2, 3, 4 og 8. Totalt 12 pasienter (23 %) var på invasiv mekanisk ventilasjon (score 2 i en 7-punkts ordinalskala, 18 (34 %) var på ikke-invasiv ventilasjon eller oksygen med høy strømning (score 3); 10 (19 %) var på oksygen med lav strømning (score 4); og 13 (25 %) var på romluft (score 5) ved baseline. Total median (Q1, Q3) varighet av symptomer og sykehusinnleggelse før første dose remdesivir var henholdsvis 5 (3, 7) dager og 1 (1, 3) dag.

I den totale populasjonen for studien var median (Q1, Q3) endring fra baseline i klinisk status (vurdert på en 7-punkts ordinal skala som strekker seg fra død [score 1] til sykehusutskrivning [score 7]) på +2,0 (1,0, 4,0) poeng på dag 10. Blant de med en ordinal score på  $\leq 5$  poeng ved baseline, var andelen som hadde en  $\geq 2$ -punkts forbedring i klinisk status på dag 10 75,0 % (39/52). Median (Q1, Q3) tid til bedring var 7 (5, 16) dager. Totalt ble 60 % av pasientene utskrevet innen dag 10. De fleste pasientene, 92 % (49/53), fikk minst ett annet legemiddel enn remdesivir samtidig for behandling av covid-19, inkludert immunmodulerende og antiinflammatoriske midler. Tre pasienter døde i løpet av studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med remdesivir i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til remdesivir har blitt undersøkt hos friske frivillige og pasienter med covid-19.

### Absorpsjon

De farmakokinetiske egenskapene til remdesivir og den dominerende sirkulerende metabolitten GS-441524 har blitt evaluert hos friske voksne forsøkspersoner. Etter intravenøs administrering av remdesivir doseregime til voksne, ble maksimal plasmakonsentrasjon observert ved opphør av infusjon, uavhengig av dosenivå, og sank raskt deretter med en halveringstid på ca. 1 time. Maksimal plasmakonsentrasjon av GS-441524 ble observert 1,5 til 2,0 timer etter start av en 30-minutters infusjon.

### Distribusjon

Omtrent 93 % av remdesivir er bundet til humane plasmaproteiner (*ex vivo*-data) med en fri fraksjon på mellom 6,4 % og 7,4 %. Bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 til 10  $\mu\text{M}$ , uten bevis på metning av remdesivirbinding. Etter en enkeltdose på 150 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-remdesivir hos friske forsøkspersoner, var blod/plasma-forholdet for [ $^{14}\text{C}$ ]-radioaktivitet ca. 0,68 etter 15 minutter fra infusjonsstart, for så å øke til et forhold på 1,0 etter 5 timer, noe som indikerer differensiert distribusjon av remdesivir og dets metabolitter til plasma eller cellulære komponenter i blodet.

### Biotransformasjon

Remdesivir blir i høy grad metabolisert til det farmakologisk aktive nukleosid-analogtrifosfatet, GS-443902 (dannet intracellulært). Den metabolske aktiveringsveien involverer hydrolyse av esteraser, noe som medfører dannelse av den intermediære metabolitten GS-704277. I leveren er

karboksylesterase 1 og katepsin A esteraser ansvarlig for henholdsvis 80 % og 10 % av metabolismen av remdesivir. Spalting av fosforamidat etterfulgt av fosforylering, danner det aktive trifosfatet GS-443902. Defosforylering av alle fosforylerte metabolitter kan forårsake dannelse av nukleosidmetabolitten GS-441524, som i seg selv ikke er tilstrekkelig refosforylert. Decyanering av remdesivir og/eller dets metabolitter, etterfulgt av rhodanese-mediated konvertering, genererer tiocyanatanioner. Nivåene av tiocyanat påvist etter administrering av 100 mg og 200 mg remdesivir, viste seg å være signifikant lavere enn endogene nivåer i humant plasma.

### Eliminasjon

Etter en enkelt i.v. dose på 150 mg med [<sup>14</sup>C]-remdesivir, var gjennomsnittlig total gjenfunnet dose 92 %, ca. 74 % og 18 % skilt ut i henholdsvis urin og feces. Mesteparten av remdesivirdosen som ble gjenfunnet i urin var GS-441524 (49 %), mens 10 % ble gjenfunnet som remdesivir. Disse dataene indikerer at renal clearance er den viktigste eliminasjonsveien for GS-441524. Median terminal halveringstid av remdesivir og GS-441524 var henholdsvis ca. 1 og 27 timer.

### Farmakokinetikken til remdesivir og dets metabolitter hos voksne med covid-19

Farmakokinetiske eksponeringer for remdesivir og dets metabolitter hos voksne med covid-19 er angitt i tabell 9.

**Tabell 9: Farmakokinetiske parametere ved flere doser<sup>a</sup> remdesivir og metabolitter (GS-441524 og GS-704277) etter i.v.-administrering av 100 mg remdesivir til voksne med covid-19**

| Parametere gjennomsnitt <sup>b</sup> (95 % KI) | Remdesivir        | GS-441524         | GS-704277      |
|--|-------------------|-------------------|----------------|
| C <sub>maks</sub> (ng/ml)                      | 2700 (2440, 2990) | 143 (135, 152)    | 198 (180, 218) |
| AUC <sub>tau</sub> (ng•t/ml)                   | 1710 (1480, 1980) | 2410 (2250, 2580) | 392 (348, 442) |
| C <sub>tau</sub> (ng/ml)                       | ND                | 61,5 (56,5, 66,8) | ND             |

KI = konfidensintervall; ND = ikke påvist (24 timer etter dosering)

a. Farmakokinetiske populasjonsestimater for 30 minutters i.v.-infusjon av remdesivir i 3 dager (studie GS-US-540-9012, n = 147).

b. Estimer for geometrisk gjennomsnitt

### Andre spesielle populasjoner

#### *Kjønn, etnisitet og alder*

Basert på kjønn, etnisitet og alder ble farmakokinetiske forskjeller i eksponeringen for remdesivir evaluert ved bruk av farmakokinetisk populasjonsanalyse. Kjønn og etnisitet påvirket ikke farmakokinetikken til remdesivir og dets metabolitter (GS-704277 og GS-441524). Farmakokinetiske eksponeringer for metabolitt GS-441524 økte moderat hos sykehusinnlagte covid-19-pasienter ≥ 60 år, men det er ikke nødvendig med dosejustering hos disse pasientene.

#### *Pediatrike pasienter*

Farmakokinetiske populasjonsmodeller for remdesivir og dets sirkulerende metabolitter (GS-704277 og GS-441524), utviklet ved bruk av samlede data fra studier hos friske forsøkspersoner og hos voksne og pediatrike pasienter med covid-19, ble brukt til å forutsi farmakokinetiske eksponeringer hos 50 pediatrike pasienter i alderen ≥ 28 dager til < 18 år som veide ≥ 3 kg (Studie GS-US-540-5823) (tabell 10). Geometrisk gjennomsnittlig eksponering (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>maks</sub> og C<sub>tau</sub>) for disse pasientene ved de administrerte dosene var høyere for remdesivir (44 % til 147 %), GS-441524 (-21 % til 25 %) og GS-704277 (7 % til 91 %) sammenlignet med de hos voksne sykehusinnlagte pasienter med covid-19. Økningen ble ikke ansett som klinisk signifikant.

**Tabell 10: Farmakokinetiske parametre<sup>a</sup> for beregning av steady-state for remdesivir, GS-441524 og GS-704277 i plasma, hos pediatriske og voksne sykehusinnlagte COVID-19-pasienter**

| Parametre<br>gjennomsnitt <sup>b</sup> | Pediatriske pasienter                                    |   |   |   |  | Voksne<br>sykehusinnlagte<br>pasienter<br>(N = 277) |
|--|--|---|---|---|--|---|
|  | Kohort 1   | Kohort 8                                      | Kohort 2  | Kohort 3  | Kohort 4   |   |
|  | 12 til<br>< 18 år og<br>som veier<br>≥ 40 kg<br>(N = 12) | < 12 år og<br>som veier<br>≥ 40 kg<br>(N = 5) | 28 dager<br>til < 18 år<br>og som<br>veier<br>20 til<br>< 40 kg<br>(N = 12) | 28 dager<br>til < 18 år<br>og som<br>veier<br>12 til<br>< 20 kg<br>(N = 11) | 28 dager<br>til < 18 år<br>og som<br>veier<br>3 til<br>< 12 kg<br>(N = 10) |   |
| <b>Remdesivir</b>                      |  |   |   |   |  |   |
| C <sub>maks</sub> (ng/ml)              | 3910   | 3920  | 5680  | 5530  | 4900   | 2650  |
| AUC <sub>tau</sub> (t•ng/ml)           | 2470   | 2280  | 3500  | 3910  | 2930   | 1590  |
| <b>GS-441524</b>                       |  |   |   |   |  |   |
| C <sub>maks</sub> (ng/ml)              | 197  | 162   | 181   | 158   | 202  | 170   |
| AUC <sub>tau</sub> (t•ng/ml)           | 3460   | 2640  | 2870  | 2400  | 2770   | 3060  |
| C <sub>tau</sub> (ng/ml)               | 98,3   | 76,2  | 73,8  | 69,4  | 78,4   | 78,4  |
| <b>GS-704277</b>                       |  |   |   |   |  |   |
| C <sub>maks</sub> (ng/ml)              | 307  | 278   | 423   | 444   | 390  | 233   |
| AUC <sub>tau</sub> (t•ng/ml)           | 815  | 537   | 754   | 734   | 691  | 501   |

a PK-parametre ble simulert ved hjelp av farmakokinetisk populasjonsmodellering med 0,5 times varighet for remdesivir-infusjoner.

b Geometrisk gjennomsnittlige estimater.

Pediatriske sykehusinnlagte pasienter er fra studie GS-US-540-5823. Pasientene fikk 200 mg remdesivir på dag 1 etterfulgt av 100 mg remdesivir én gang daglig de påfølgende dagene (kohort 1 og 8), eller 5 mg/kg remdesivir på dag 1 etterfulgt av 2,5 mg/kg remdesivir én gang daglig de påfølgende dagene (kohort 2-4) med en total behandlingsvarighet på opptil 10 dager. Voksne sykehusinnlagte pasienter er fra studie CO-US-540-5844 (en randomisert fase 3-studie for å vurdere sikkerheten og den antivirale aktiviteten til remdesivir hos pasienter med alvorlig covid-19). Pasientene fikk 200 mg remdesivir på dag 1 etterfulgt av 100 mg remdesivir én gang daglig de påfølgende dagene (total behandlingsvarighet på 10 dager).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til remdesivir og GS-441524 ved nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt evaluert. Remdesivir skilles ikke uendret ut i urin i nevneverdig grad, men hovedmetabolitten GS-441524 skilles ut via nyrene og metabolittnivået i plasma kan teoretisk sett øke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hjelpstoffet betadekssulfobutyleternatrium skilles ut via nyrene og akkumuleres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Veklury skal ikke brukes hos pasienter med eGFR < 30 ml/min.

#### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til remdesivir og GS-441524 ved nedsatt leverfunksjon har ikke blitt evaluert. Leverens rolle i metabolismen av remdesivir er ukjent.

#### Sykehusinnleggelse

Farmakokinetiske eksponeringer for remdesivir hos sykehusinnlagte pasienter med alvorlig covid-19-pneumoni var generelt innenfor eksponeringsområdet hos ikke-innlagte pasienter. GS-704277- og GS-441524-metabolittnivåene økte moderat.

#### Interaksjoner

Remdesivir hemmet CYP3A4 *in vitro* (se pkt. 4.5). Ved fysiologisk relevante konsentrasjoner (steady-state) hemmet remdesivir eller metabolittene GS-441524 og GS-704277 ikke CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vitro*. Remdesivir er ikke en tidsavhengig hemmer av CYP450-enzymet *in vitro*.

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

*In vitro* data indikerer ingen klinisk relevant hemming av UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 eller 2B7 av remdesivir eller dets metabolitter GS-441524 og GS-704277. Remdesivir, men ikke dets metabolitter, hemmer UGT1A1 *in vitro*.

For GS-441524 og GS-704277 var UGT1A3 det eneste enzymet der metabolisme kunne påvises.

Remdesivir hemmet OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* (se pkt. 4.5). Ved fysiologisk relevante konsentrasjoner hemmet remdesivir og dets metabolitter ikke P-gp og BCRP *in vitro*.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Toksikologi

Etter intravenøs administrering (langsom bolus) av remdesivir til rhesusaper og rotter, oppsto alvorlig nyretoksisitet etter kort behandlingsvarighet. Hos hannrhesusaper ved dosenivåer på 5, 10 og 20 mg/kg/dag i 7 dager resulterte, ved alle dosenivåer, i en økning i gjennomsnittlig ureanitrogen og økt gjennomsnittlig kreatinin, renal tubulær atrofi og basofili og sylindre, og en ikke planlagt død av et dyr med dosenivå på 20 mg/kg/dag. Hos rotter, ga dosenivåer på > 3 mg/kg/dag i opptil 4 uker, funn som indikerer nyreskade og/eller dysfunksjon. Systemiske eksponeringer (AUC) av den dominerende sirkulerende metabolitten av remdesivir (GS-441524) var 0,1 ganger (aper med 5 mg/kg/dag) og 0,3 ganger (rotter med 3 mg/kg/dag) eksponeringen hos mennesker etter intravenøs administrering ved anbefalt human dose (RHD).

#### Karsinogent potensiale

Langvarige dyrestudier for å evaluere det karsinogene potensialet til remdesivir har ikke blitt utført.

#### Mutagenese

Remdesivir var ikke genotoksisk i en rekke assays, inkludert bakteriell mutagenesitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo* mikronukleusassays på rotter.

#### Reproduksjonstoksisitet

Hos hunnrotter ble reduksjoner i corpora lutea, antall implanteringssteder og levedyktige embryoer observert når remdesivir ble administrert intravenøst daglig som en systemisk toksisk dose (10 mg/kg/dag) 14 dager før paring og under unnfangelse. Eksponeringen for den dominerende sirkulerende metabolitten (GS-441524) var 1,3 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt human dose. Det var ingen påvirkning av hunnens reproduksjon (paring, fertilitet og unnfangelse) ved dette dosenivået.

Hos rotter og kaniner viste ikke remdesivir noen skadelig effekt på embryoføtal utvikling når det ble administrert til drektige dyr ved systemiske eksponeringer (AUC) av den dominerende sirkulerende metabolitten av remdesivir (GS-441524), som var inntil 4 ganger eksponeringen hos mennesker ved RHD.

Hos rotter var det ingen skadelige effekter på pre- og postnatal utvikling ved systemiske eksponeringer (AUC) av den dominerende sirkulerende metabolitten av remdesivir (GS-441524), som tilsvarte eksponeringen hos mennesker ved RHD.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

Betadekssulfobutyleternatrium

Saltsyre (for pH-regulering) (E 507)

Natriumhydroksid (for pH-regulering) (E 524)



## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med eller administreres samtidig med (i samme intravenøse slange) andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

## 6.3 Holdbarhet

### Uåpnede hetteglass

4 år

### Rekonstituert og fortynnet infusjonsvæske, oppløsning

Fortynnet remdesivir infusjonsvæske, oppløsning kan oppbevares i opptil 24 timer ved høyst 25 °C eller 48 timer i kjøleskap (2–8 °C).

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.  
For oppbevaring etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-hetteglass av klart glass, elastomerlukking og en aluminiumsforsegling med flip-off-lokk.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjør infusjonsvæske, oppløsning under aseptiske forhold på samme dag som administrering. Remdesivir må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, gitt at oppløsning og beholder tillater det. Dersom det observeres partikler eller misfarging, må oppløsningen kasseres og ny oppløsning klargjøres.

Remdesivir må rekonstitueres med 19 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker og fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før administrering via intravenøs infusjon i 30 til 120 minutter.

### Klargjøring av remdesivir infusjonsvæske, oppløsning

#### *Rekonstituering*

Ta frem nødvendig antall engangshetteglass fra oppbevaring. For hvert hetteglass:

- Rekonstituer remdesivir pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning under aseptiske forhold ved å tilsette 19 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker per hetteglass ved hjelp av en sprøyte og kanyle av egnet størrelse.
  - Kasser hetteglasset hvis ikke et vakuum trekker det sterile vannet til injeksjonsvæske inn i hetteglasset.
- Bruk kun **sterilt vann** til injeksjonsvæsker for å rekonstituere remdesivirpulveret.
- Rist hetteglasset umiddelbart i 30 sekunder.
- La innholdet i hetteglasset sette seg i 2 til 3 minutter. Det skal være en klar oppløsning.
- Hvis innholdet i hetteglasset ikke er helt oppløst, ristes hetteglasset i 30 sekunder til før innholdet får sette seg i 2 til 3 minutter. Gjenta denne prosedyren ved behov til innholdet i hetteglasset er helt oppløst.
- Undersøk hetteglasset for å sikre at lokket ikke har defekter og at oppløsningen er fri for partikler.
- Fortynnes umiddelbart etter rekonstituering.

### Fortynning

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet mikrobiell forurensing. Ettersom det ikke finnes konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler i dette legemidlet, må det anvendes aseptisk teknikk ved klargjøring av den endelige parenterale oppløsningen. Det anbefales å administrere umiddelbart etter klargjøring når det er mulig.

### Voksne og pediatriske pasienter (som veier minst 40 kg)

- Se tabell 11 for å fastslå volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som skal trekkes ut fra infusjonsposen.

**Tabell 11: Anbefalt veiledning for fortynning – rekonstituert remdesivir pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Remdesivirdose           | Volum av infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) som skal brukes | Volum som skal trekkes ut og kasseres fra infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) | Nødvendig volum av rekonstituert remdesivir |
|--------------------------|--|---|---|
| 200 mg<br>(2 hetteglass) | 250 ml   | 40 ml   | 2 × 20 ml                                   |
|                          | 100 ml   | 40 ml   | 2 × 20 ml                                   |
| 100 mg<br>(1 hetteglass) | 250 ml   | 20 ml   | 20 ml                                       |
|                          | 100 ml   | 20 ml   | 20 ml                                       |

MERK: 100 ml skal kun brukes til pasienter med alvorlige væskerestriksjoner, f.eks. ARDS eller nyresvikt.

- Trekk ut og kasser nødvendig volum av natriumklorid 9 mg/ml fra posen ved hjelp av sprøyte og kanyle av egnet størrelse, i henhold til tabell 11.
- Trekk ut nødvendig volum av rekonstituert remdesivir ved hjelp av sprøyte og kanyle av egnet størrelse, i henhold til tabell 11. Kasser eventuell gjenværende mengde i remdesivir-hetteglasset.
- Overfør nødvendig volum av rekonstituert remdesivir til infusjonsposen.
- Vend posen forsiktig 20 ganger for å blande oppløsningen i posen. Skal ikke ristes.
- Den klargjorte oppløsningen er stabil i 24 timer ved romtemperatur (20–25 °C) eller 48 timer i kjøleskap (2–8 °C).

### Pediatriske pasienter (fra minst 4 ukers alder som veier 3 kg til mindre enn 40 kg)

- Fortynn ytterligere 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivirkonsentrat til en fast konsentrasjon på 1,25 mg/ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Det totale nødvendige infusjonsvolumet av 1,25 mg/ml remdesivir infusjonsvæske, oppløsning er beregnet fra de pediatriske vektbaserte doseringsregimene på 5 mg/kg for startdosen og 2,5 mg/kg for hver vedlikeholdsdose.
- Små infusjonsposer med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (f.eks. 25, 50 eller 100 ml) eller en sprøyte av egnet størrelse skal brukes til pediatrisk dosering. Den anbefalte dosen administreres som i.v.-infusjon i et totalvolum som er avhengig av dosen for å oppnå målkonsentrasjonen av remdesivir på 1,25 mg/ml.
- En sprøyte kan brukes for å tilføre volumer < 50 ml.

Når infusjonen er fullført, skylles det med minst 30 ml natriumkloridløsning 9 mg/ml.

### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1459/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 03 juli 2020

Dato for siste fornyelse: 12 april 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG (PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
remdesivir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg remdesivir (5 mg/ml etter rekonstituering).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også betadekssulfobutyleternatrium, saltsyre og natriumhydroksid, se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1459/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

QR-kode som skal inkluderes [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT (PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE,  
OPPLØSNING)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Veklury 100 mg pulver til konsentrat  
remdesivir  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 mg/ml etter rekonstituering

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning remdesivir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**Dersom Veklury er forskrevet til barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjonen i dette pakningsvedlegget er tiltenkt barnet ditt (i dette tilfellet skal du lese «barnet ditt» i stedet for «du/deg»).**

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Veklury er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Veklury
3. Hvordan Veklury blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Veklury oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Veklury er og hva det brukes mot**

Virkestoffet i Veklury er remdesivir. Dette er et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle covid-19.

Covid-19 skyldes et virus som kalles et koronavirus. Veklury hindrer viruset i cellene i å reproducere seg, og dette hindrer at viruset mangedobles i kroppen. Dette kan hjelpe kroppen med å bekjempe virusinfeksjonen og kan bidra til at du blir raskere frisk.

Veklury vil bli gitt for behandling av covid-19 hos:

- voksne og barn (fra minst 4 ukers alder og som veier minst 3 kg) som har lungebetennelse, og som trenger ekstra oksygen for å hjelpe dem med å puste, men som ikke er på kunstig ventilasjon (når mekaniske hjelpemidler brukes til å hjelpe eller erstatte naturlig pusting ved behandlingsstart).
- voksne og barn (som veier minst 40 kg) som ikke trenger ekstra oksygen for å hjelpe dem med å puste, og som står i fare for å utvikle alvorlig covid-19.

#### **2. Hva du må vite før du får Veklury**

**Du vil vanligvis ikke få Veklury:**

- **dersom du er allergisk** overfor remdesivir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

→ **Snakk med lege eller sykepleier så snart som mulig** hvis dette gjelder for deg.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Veklury:

- **hvis du har leverproblemer.** Noen personer utvikler økte nivåer av leverenzymmer når de får Veklury. Legen vil ta blodprøver før behandlingen starter for å kontrollere om det er trygt for deg å få legemidlet.
- **hvis du har nyreproblemer.** Noen personer med alvorlige nyreproblemer kan ikke få dette legemidlet. Legen vil ta blodprøver for å kontrollere om det er trygt for deg å få det.
- **Hvis du har nedsatt immunforsvar (er immunkompromittert).** Legen din kan overvåke deg nærmere hvis immunsystemet ditt ikke fungerer som det skal, for å sikre at behandlingen virker.

### Reaksjoner etter infusjonen

Veklury kan forårsake allergiske reaksjoner etter og under infusjonen, inkludert anafylaktiske reaksjoner (plutselige, livstruende allergiske reaksjoner). Allergiske reaksjoner har forekommet i sjeldne tilfeller. For anafylaktiske reaksjoner kan ikke frekvensen anslås utifra tilgjengelige data. Symptomer kan omfatte:

- endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens
- lavt oksygeninnhold i blodet
- feber
- kortpustethet, hvesende pust
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (angiødem)
- utslett
- kvalme
- oppkast
- svetting
- skjelving

→ Fortell legen eller sykepleieren med en gang om du legger merke til noen av disse virkningene.

### Blodprøver før og under behandling

Hvis Veklury forskrives til deg, må du ta blodprøver før behandlingen starter. Pasienter som behandles med Veklury, må ta blodprøver under behandlingen etter vurdering av helsepersonell. Disse blodprøvene tas for å se etter nyre- eller leverproblemer og hvor raskt blodet leverer seg. Veklury stoppes hvis nyrene eller leveren din viser tegn på skade under behandlingen. Se avsnitt 4 (*Mulige bivirkninger*).

### Barn og ungdom

Veklury skal ikke gis til barn under 4 ukers alder eller til barn som veier under 3 kg. Det er for mye som ikke er kjent til å gi det til disse barna.

### Andre legemidler og Veklury

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Ikke ta klorokin eller hydroksylorokin samtidig med Veklury.

→ Fortell legen om du tar noen av disse legemidlene.

### Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet **dersom du er gravid**, eller tror du kan være gravid. Det finnes ikke nok informasjon til å være sikker på at Veklury er trygt å bruke under graviditet. Veklury vil bare bli gitt hvis mulige fordeler ved behandlingen oppveier mulig risiko for moren og det ufødte barnet. **Du må bruke et sikkert prevensjonsmiddel om du får behandling med Veklury.**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du ammer. Det er enda ukjent om Veklury eller covid-19-viruset blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller hvilke følger dette vil ha for spedbarnet eller melkeproduksjonen. Legen vil hjelpe deg med å avgjøre om du skal fortsette med ammingen eller

starte behandling med Veklury. Du må vurdere de potensielle fordelene ved behandlingen for deg opp mot helsefordelene og risikoene for spedbarnet som følge av å amme.

### Kjøring og bruk av maskiner

Veklury forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil.

### Veklury inneholder et syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 3 g betadekssulfobutyleternatrium i hver 100 mg-dose av Veklury (6 g i startdosen). Dette innholdsstoffet er en *syklodekstrinemulgator* som bidrar til å spre legemidlet i kroppen.

## 3. Hvordan Veklury blir gitt

Veklury vil bli gitt av en lege eller sykepleier, som et drypp inn i en vene (en *intravenøs infusjon*) som varer 30 til 120 minutter, én gang daglig. Du vil bli overvåket nøye under behandlingen.

### Anbefalt dose for voksne og barn:

|  | Voksne | Barn (som veier minst 40 kg) | Barn fra minst 4 ukers alder (som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg) |
|--|--------|------------------------------|---|
| <b>Dag 1</b><br>(enkel startdose)            | 200 mg | 200 mg                       | 5 mg/kg kroppsvekt  |
| <b>Dag 2 og fremover</b><br>(én gang daglig) | 100 mg | 100 mg                       | 2,5 mg/kg kroppsvekt  |

### Hvor lenge behandlingen varer

|   | Voksne   | Barn (som veier minst 40 kg)   | Barn fra minst 4 ukers alder (som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg) |
|---|--|--|---|
| Pasienter som har <b>lungebetennelse og trenger ekstra oksygen</b>                                  | Daglig i <b>minst 5 dager</b> . Kan forlenges til <b>totalt 10 dager</b> .             | Daglig i <b>minst 5 dager</b> . Kan forlenges til <b>totalt 10 dager</b> .             | Daglig i inntil <b>totalt 10 dager</b> .                                  |
| Pasienter som <b>ikke trenger ekstra oksygen</b> og som står i fare for å utvikle alvorlig covid-19 | Daglig i <b>3 dager</b> , med oppstart innen 7 dager etter første symptom på covid-19. | Daglig i <b>3 dager</b> , med oppstart innen 7 dager etter første symptom på covid-19. | Ikke relevant.  |

Se *Veiledning for helsepersonell* som gir detaljer om hvordan Veklury-infusjonen blir gitt.

### Dersom du får mer eller mindre Veklury enn du skal

Siden Veklury bare blir gitt av helsepersonell, er det usannsynlig at du vil få for mye eller for lite. Hvis du har fått en ekstra dose eller gått glipp av en dose, **må du si fra til lege eller sykepleier umiddelbart**.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være eller kan bli alvorlige:

## Sjeldne

(disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter)

Allergiske reaksjoner etter og under infusjonen. Symptomer kan omfatte:

- endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens
- lavt oksygeninnhold i blodet
- feber
- kortpustethet, hvesende pust
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (angioødem)
- utslett
- kvalme
- oppkast
- svetting
- skjelving

## Ikke kjent

(frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

• anafylaktiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk (plutselige, livstruende allergiske reaksjoner)  
Symptomene er de samme som for allergiske reaksjoner, men reaksjonen er kraftigere og krever umiddelbar medisinsk behandling.

• sinusbradykardi (hjertet slår saktere enn vanlig).

→ Fortell legen eller sykepleieren med en gang om du legger merke til noen av disse virkningene.

## Andre bivirkninger:

### Svært vanlige bivirkninger

(disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter)

- blodprøver kan vise en økning i leverenzymene, kalt *transaminaser*
- blodprøver kan vise at det tar lenger tid for blodet å levre seg

### Vanlige bivirkninger

(disse kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter)

- hodepine
- kvalme
- utslett

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan Veklury oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

- **Før bruk** krever ikke dette legemidlet noen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- **Etter rekonstituering** må Veklury fortynnes umiddelbart.
- **Etter fortynning** må Veklury brukes umiddelbart. Om nødvendig, kan poser med fortynnet oppløsning oppbevares i opptil 24 timer under 25 °C eller 48 timer i kjøleskap. Det må ikke gå mer enn 48 timer mellom fortynning og administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Veklury

- **Virkestoff** er remdesivir. Hvert hetteglass inneholder 100 mg.
- **Andre innholdsstoffer** er: betadekssulfobutyleternatrium, saltsyre og natriumhydroksid.

### Hvordan Veklury ser ut og innholdet i pakningen

Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er et hvitt, off-white til gult pulver som skal rekonstrueres og deretter fortynnes med natriumkloridløsning før administrering via intravenøs infusjon. Det leveres i et engangshetteglass av klart glass.

Veklury leveres i esker med 1 hetteglass.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

### 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

### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830



**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Skann koden nedenfor med en mobil enhet for å få **denne informasjonen på ulike språk.**

QR-kode som skal inkluderes [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.  
Se preparatomtalen for mer informasjon.

**Veiledning for helsepersonell**

**Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
remdesivir**

Hvert engangshetteglass inneholder 100 mg remdesivir som et hvitt til off-white til gult pulver til rekonstituering og fortynning.

### **Behandlingssammendrag**

Veklury brukes til behandling av covid-19 hos:

- voksne og pediatrike pasienter (fra minst 4 ukers alder og som veier minst 3 kg) med penumoni, som trenger oksygenbehandling (oksygen ved lav eller høy strømming eller annen ikke-invasiv ventilasjon på begynnelsen av behandlingen).
- voksne og pediatrike pasienter (som veier minst 40 kg) som ikke krever oksygenbehandling, og som står i fare for å utvikle alvorlig covid-19.

Veklury skal administreres ved intravenøs infusjon i et samlet volum på 25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i løpet av 30 til 120 minutter.

**Tabell 1: Anbefalt dose hos voksne og pediatrike pasienter**

|   | Voksne | Pediatrike pasienter (som veier minst 40 kg) | Pediatrike pasienter fra minst 4 ukers alder (som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg) |
|---|--------|--|---|
| <b>Dag 1 (enkel startdose)</b>            | 200 mg | 200 mg                                       | 5 mg/kg   |
| <b>Dag 2 og fremover (én gang daglig)</b> | 100 mg | 100 mg                                       | 2,5 mg/kg   |

**Tabell 2: Behandlingsvarighet**

|   | Voksne   | Pediatrike pasienter (som veier minst 40 kg)   | Pediatrike pasienter fra minst 4 ukers alder (som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg) |
|---|--|--|---|
| Pasienter med <b>pneumoni</b> og som krever oksygenbehandling   | Daglig i <b>minst 5 dager og ikke mer enn 10 dager.</b>  | Daglig i <b>minst 5 dager og ikke mer enn 10 dager.</b>  | Daglig i inntil <b>totalt 10 dager.</b>   |
| Pasienter som <b>ikke krever oksygenbehandling</b> , og som står i fare for å utvikle alvorlig covid-19 | Daglig i <b>3 dager</b> , med oppstart så snart som mulig etter diagnosen covid-19 er bekreftet og innen 7 dager etter symptomdebut. | Daglig i <b>3 dager</b> , med oppstart så snart som mulig etter diagnosen covid-19 er bekreftet og innen 7 dager etter symptomdebut. | Ikke relevant.  |

Pulveret må rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker og deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) under aseptiske forhold. Administrer den fortynnete oppløsningen umiddelbart.

Alle pasienter må få leverfunksjon, nyrefunksjon og protrombintid (PT) sjekket før oppstart av behandlingen og i henhold til klinisk behov under behandlingen.

Overvåk pasienten for bivirkninger under og etter infusjonen. Se nedenfor for informasjon om melding av bivirkninger.

## Rekonstituering av pulveret

- For hvert engangshetteglass må pulveret rekonstitueres og deretter fortynnes under aseptiske forhold.
- Tilsett 19 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset ved hjelp av en sprøyte og kanyle av egnet størrelse per hetteglass. Dette gir en oppløsning på 5 mg/ml remdesivir.
  - Kasser hetteglasset hvis ikke et vakuum trekker det sterile vannet inn i hetteglasset.
- Bruk kun **sterilt vann** til injeksjonsvæsker for å rekonstituere remdesivirpulveret.
- Rist hetteglasset umiddelbart i 30 sekunder.
- La innholdet i hetteglasset sette seg i 2 til 3 minutter. Det skal være en klar oppløsning.
- Hvis innholdet i hetteglasset ikke er helt oppløst, ristes hetteglasset i 30 sekunder til før innholdet får sette seg i 2 til 3 minutter. Gjenta denne prosedyren ved behov til innholdet i hetteglasset er helt oppløst.
- Undersøk hetteglasset for å sikre at lokket ikke har defekter.
- Oppløsningen må bare brukes hvis den er klar og partikkelfri.
- Fortynnes umiddelbart etter rekonstituering.

## Fortynn konsentratet med natriumkloridløsning

Rekonstituert Veklury må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning under aseptiske forhold.

### **Fortynningsveiledning for voksne og pediatriske pasienter som veier minst 40 kg**

Se tabell 3 for hvor mye natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) som skal trekkes ut fra infusjonsposen.

**Tabell 3: Fortynningsveiledning**

| Dose                     | Størrelse på infusjonsposen som skal brukes | Hvor mye natriumklorid som skal trekkes ut og kasseres fra infusjonsposen. | Volum på rekonstituert Veklury |
|--------------------------|---|--|--------------------------------|
| 200 mg<br>(2 hetteglass) | 250 ml                                      | <b>40 ml</b>   | 2 × 20 ml                      |
|                          | 100 ml                                      | <b>40 ml</b>   | 2 × 20 ml                      |
| 100 mg<br>(1 hetteglass) | 250 ml                                      | <b>20 ml</b>   | 20 ml                          |
|                          | 100 ml                                      | <b>20 ml</b>   | 20 ml                          |

Merk: 100 ml infusjon skal kun brukes til pasienter med alvorlige væskerestriksjoner.

- Trekk ut og kasser nødvendig volum av natriumkloridløsning fra infusjonsposen ved hjelp av en sprøyte og kanyle av egnet størrelse. Se tabell 3.
- Trekk ut nødvendig volum av rekonstituert Veklury fra hetteglasset ved hjelp av sprøyte og kanyle av egnet størrelse. Se tabell 3.
- Overfør rekonstituert Veklury til infusjonsposen.
- Vend posen forsiktig 20 ganger for å blande oppløsningen i posen. Skal ikke ristes.
- Administrer den fortynnete oppløsningen umiddelbart eller så raskt som mulig etter klargjøring. Den fortynnete oppløsningen er stabil i 24 timer ved romtemperatur (20–25 °C) eller 48 timer i kjøleskap (2–8 °C).

### **Fortynningsveiledning for pediatriske pasienter fra minst 4 ukers alder som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg**

- Fortynn ytterligere 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivirkonsentrat til en fast konsentrasjon på 1,25 mg/ml med natriumkloridkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %).
- Det totale nødvendige infusjonsvolumet av 1,25 mg/ml remdesivir infusjonsvæske, oppløsning er beregnet fra de pediatriske vektbaserte doseringsregimene på 5 mg/kg for enkeltdosen og 2,5 mg/kg for hver vedlikeholdsdose.
- Små infusjonsposer med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (f.eks. 25, 50 eller 100 ml) eller en sprøyte av egnet størrelse skal brukes til pediatrisk dosering. Den anbefalte dosen administreres

som i.v.-infusjon i et totalvolum som er avhengig av dosen for å gi målkonsentrasjonen for remdesivir på 1,25 mg/ml.

- En sprøyte kan brukes for å tilføre volumer < 50 ml.

### Administrere infusjonen

- Skal brukes under forhold der behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er mulig.
- Administrer den fortynnete oppløsningen over 30 til 120 minutter med hastigheten beskrevet i tabell 4 eller tabell 5.
- Når infusjonen er ferdig, skylles det med minst 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Den fortynnete oppløsningen må ikke administreres samtidig med andre legemidler i samme intravenøse slange. Kompatibiliteten til Veklury med i.v.-løsninger og andre legemidler enn natriumklorid er ikke kjent.

**Tabell 4: Infusjonshastighet hos voksne og pediatriske pasienter som veier 40 kg eller mer**

| Infusjonsposevolum | Infusjonsvarighet | Infusjonshastighet |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| 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        |

**Tabell 5: Infusjonshastighet hos pediatriske pasienter fra minst 4 ukers alder som veier minst 3 kg, men mindre enn 40 kg**

| Infusjonsposevolum | Infusjonsvarighet | Infusjonshastighet <sup>a</sup> |
|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| 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 Infusjonshastigheten kan tilpasses det totale volumet som skal infunderes.

### Overvåking og melding av bivirkninger

- Overvåk pasienten for bivirkninger under og etter infusjonen, i henhold til lokal medisinsk praksis.
- Helsepersonell bes om å rapportere mistenkte bivirkninger via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

### Trygg oppbevaring av Veklury

- **Før bruk** krever dette legemidlet ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Må ikke brukes etter utløpsdatoen angitt på hetteglassene/eskene etter bokstavene EXP.
- Veklury pulver er hvitt til off-white til gult. Fargen påvirker ikke produktets stabilitet.
- **Etter rekonstituering** må Veklury fortynnes umiddelbart.
- **Etter fortynning** må Veklury administreres umiddelbart. Om nødvendig kan poser med fortynnet infusjonsvæske oppbevares i opptil 24 timer ved romtemperatur (20–25 °C) eller opptil 48 timer i kjøleskap (2–8 °C). Det må ikke gå mer enn 48 timer mellom fortynning og administrering.

Ikke anvendt Veklury-pulver, rekonstituert oppløsning eller fortynnet oppløsning må ikke gjenbrukes eller lagres.

### **Informasjon på andre språk**

- Skann koden nedenfor med en mobil enhet for å få informasjonen på ulike språk.

QR-kode som skal inkluderes [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert