

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg remdesivir. Efter rekonstitution innehåller varje injektionsflaska 5 mg/ml remdesivir-lösning.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 3 g sulfobutylbetadexnatrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver för koncentrat)  
Vitt, benvitt till gult pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Veklury är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos:

- vuxna och pediatrika patienter (som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg) med lunginflammation som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan icke-invasiv ventilation vid behandlingsstart)
- vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg) som inte behöver syrgastillskott och som löper risk att utveckla svår COVID-19

(se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Patienterna ska övervakas när de får remdesivir (se avsnitt 4.4.).

Patienter som får remdesivir inom öppenvården ska övervakas i enlighet med lokal medicinsk praxis. Används under förhållanden som gör det möjligt att behandla allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi.

## Dosering

**Tabell 1: Rekommenderad dos för vuxna och pediatrika patienter**

	Ges genom intravenös infusion		
	Vuxna	Pediatrika patienter (som väger minst 40 kg)	Pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla (som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)
<b>Dag 1 (enkel laddningsdos)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Dag 2 och framåt (en gång om dagen)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabell 2: Behandlingstid**

	Vuxna	Pediatrika patienter (som väger minst 40 kg)	Pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla (som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)
Patienter med <b>lunginflammation och som behöver extra syre</b>	Dagligen i <b>minst 5 dagar</b> och <b>högst 10 dagar.</b>	Dagligen i <b>minst 5 dagar</b> och <b>högst 10 dagar.</b>	Dagligen i upp till <b>totalt 10 dagar.</b>
Patienter som <b>inte behöver extra syre och som löper ökad risk att utveckla svår COVID-19</b>	Dagligen i <b>3 dagar</b> , med början så snart som möjligt efter diagnosen COVID-19 och inom 7 dagar efter symtomdebut.	Dagligen i <b>3 dagar</b> , med början så snart som möjligt efter diagnosen COVID-19 och inom 7 dagar efter symtomdebut.	Ej tillämpligt

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av remdesivir krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för remdesivir har inte utvärderats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med eGFR  $\geq 30$  ml/min har fått remdesivir för behandling av COVID-19 utan dosjustering. Remdesivir ska inte användas till patienter med eGFR  $< 30$  ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken för remdesivir har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är inte känt om dosjustering är lämplig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerheten och effekten av remdesivir för barn som är yngre än 4 veckor och som väger mindre än 3 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Immunkomprometterad population*

Säkerheten och effekten av remdesivir för immunkomprometterade patienter har ännu inte fastställts. Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

### Administreringsätt

För intravenös användning.

Remdesivir är avsett att administreras via intravenös infusion efter rekonstitution och spädning.

Får inte ges som en intramuskulär (i.m.) injektion.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

**Tabell 3: Rekommenderad infusionshastighet - för rekonstituerat och utspätt remdesivir-pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning hos vuxna och pediatrika patienter som väger minst 40 kg**

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet
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: Rekommenderad infusionshastighet – för rekonstituerat och utspätt remdesivir pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning hos pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg**

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet <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 Infusionshastigheten kan justeras, baserat på den totala volymen som ska infunderas.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Överkänslighet inklusive infusionsrelaterade anafylaktiska reaktioner

Överkänslighetsreaktioner inklusive infusionsrelaterade och anafylaktiska reaktioner har observerats under och efter administrering av remdesivir. Tecken och symtom kan inkludera hypotoni, hypertoni, takykardi, bradykardi, hypoxi, feber, dyspné, väsande andning, angioödem, utslag, illamående, kräkning, diafores och frossa. Långsammare infusionshastigheter, med en högsta infusionstid på upp till 120 minuter kan övervägas för att potentiellt förebygga dessa tecken och symtom. Övervaka patienter för överkänslighetsreaktioner under och efter administrering av remdesivir på ett kliniskt lämpligt sätt. Patienter som får remdesivir inom öppenvården ska övervakas efter administrering i enlighet med lokal medicinsk praxis. Om tecken eller symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion inträffar ska administreringen av remdesivir omedelbart avbrytas och lämplig behandling inledas.

#### Förhöjda transaminaser

Förhöjda transaminaser har observerats i kliniska provningar för remdesivir, bland annat hos friska frivilliga och patienter med COVID-19. Leverfunktionen ska fastställas hos alla patienter innan remdesivir sätts in och ska övervakas under behandling, vid behov. Inga kliniska studier med remdesivir har gjorts på patienter med nedsatt leverfunktion. Remdesivir ska endast användas hos patienter med nedsatt leverfunktion om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

- Remdesivir ska inte sättas in hos patienter med alaninaminotransferas (ALAT)  $\geq 5$  gånger den övre normalgränsen vid baslinjen.

- Behandling med remdesivir ska avbrytas hos patienter som utvecklar:
  - ALAT  $\geq 5$  gånger den övre normalgränsen under behandling med remdesivir. Behandling med remdesivir kan åter sättas in när ALAT är  $< 5$  gånger den övre normalgränsen.  
ELLER
  - Förhöjda ALAT-värden som åtföljs av tecken eller symtom på leverinflammation eller en stegring av värdena för konjugerat bilirubin, alkaliska fosfataser eller INR (International Normalized Ratio) (se avsnitt 4.8 och 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

I djurstudier på råttor och apor observerades allvarlig njurtoxicitet (se avsnitt 5.3). Mekanismen för denna njurtoxicitet är inte helt klarlagd. En risk för människor kan inte uteslutas.

Hos alla patienter ska eGFR beräknas innan remdesivir sätts in och under behandling med remdesivir vid behov. Remdesivir ska inte användas till patienter med eGFR  $< 30$  ml/min.

#### Risk för minskad antiviral aktivitet när läkemedlet administreras tillsammans med klorokin eller hydroxiklorokin

Samtidig administrering av remdesivir och klorokinfosfat eller hydroxiklorokinsulfat rekommenderas inte baserat på *in vitro*-data som visar att klorokin har en antagonistisk effekt på den intracellulära metaboliska aktiveringen och antivirala aktiviteten av remdesivir (se avsnitt 4.5 och 5.1)

#### Immunkomprometterade patienter

Det är oklart om en behandlingstid på tre dagar är tillräcklig för att bekämpa viruset hos immunkomprometterade patienter som har en förlängd virusutsöndring. Det finns en potentiell risk för resistensutveckling. Endast begränsade data finns tillgängliga.

#### Hjälpämnen

Veklury innehåller sulfobutylbetadexnatrium, som utsöndras via njurarna och ackumuleras hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilket potentiellt kan påverka njurfunktionen negativt. Veklury ska därför inte användas till patienter med eGFR  $< 30$  ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts för remdesivir. Den övergripande interaktionspotentialen är för närvarande okänd. Patienterna ska hållas under noggrann observation under de dagar som de får behandling med remdesivir. På grund av antagonism observerad *in vitro*, rekommenderas inte samtidig användning av remdesivir med klorokinfosfat eller hydroxiklorokinsulfat.

#### Effekter av andra läkemedel på remdesivir

*In vitro* är remdesivir ett substrat för esteras i plasma och vävnad, läkemedelsmetaboliserande enzymerna CYP2C8, CYP2D6 och CYP3A4 och är ett substrat för organiska anjontransporterande polypeptider 1B1 (OATP1B1) och P-glykoprotein (P-gp)-transportörer.

Potentialen för interaktion av remdesivir med hämmare/inducerare av den hydrolytiska vägen (esteras) eller CYP2C8, 2D6 eller 3A4 har inte studerats. Risken för kliniskt relevant interaktion är okänd. Kraftiga hämmare kan leda till ökad exponering för remdesivir. Användning av starka inducerare (t.ex. rifampin) kan minska plasmakoncentrationen av remdesivir och rekommenderas inte.

Dexametason rapporteras vara en måttlig inducerare av CYP3A och P-gp. Induktion är dosberoende och inträffar efter flera doser. Det är osannolikt att dexametason har en kliniskt signifikant effekt på remdesivir eftersom remdesivir har en måttlig till hög hepatisk extraktionsfrekvens och används under en kort tid för behandling av COVID-19.

## Effekter av remdesivir på andra läkemedel

*In vitro* är remdesivir en hämmare av CYP3A4, OATP1B1 och OATP1B3. Den kliniska relevansen av dessa läkemedelsinteraktioner *in vitro* har inte fastställts. Remdesivir kan tillfälligt öka plasmakoncentrationen av läkemedel som är substrat för CYP3A eller OATP 1B1/1B3. Inga data finns tillgängliga, men man kan anta att läkemedelsprodukter som är substrat av CYP3A4 eller OATP 1B1/1B3 ska administreras minst 2 timmar efter remdesivir. Remdesivir inducerade CYP1A2 och potentiellt CYP3A *in vitro*. Samtidig administrering av remdesivir med CYP1A2- eller CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index kan leda till att dessa blir mindre effektiva.

Dexametason är ett substrat av CYP3A4 och trots att remdesivir hämmar CYP3A4, på grund av remdesivirs snabba clearance efter intravenös administrering är det osannolikt att remdesivir har en betydande effekt på exponering för dexametason.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av remdesivir hos gravida kvinnor. Studier på djur visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid exponering för remdesivirs huvudsakliga metabolit som låg omkring terapeutiska exponeringar för människa (se avsnitt 5.3). Remdesivir ska inte användas under graviditet om inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver sådan behandling.

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandling.

#### Amning

Det finns inga uppgifter om remdesivir utsöndras i bröstmjölk eller om effekterna på det ammade barnet eller effekterna på mjölkproduktionen.

I studier på djur har den nukleosidanaloga metaboliten GS-441524 detekterats i blodet på diande rättungar till mödrar som fick remdesivir. Därför kan det antas att remdesivir och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken på mjölkproducerande djur.

På grund av potentialen för virusöverföring till SARS-CoV-2-negativa spädbarn och biverkningar från läkemedlet hos ammande spädbarn, måste ett beslut fattas om att avbryta amning eller att avbryta/avstå från behandling med remdesivir med hänsyn till fördelarna med amning av barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekten av remdesivir på fertiliteten hos människan. Hos hanråttor hade behandling med remdesivir ingen effekt på parning eller fertilitet. Hos honråttor observerades dock nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3). Relevansen för människor är okänd.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Remdesivir förutspås inte ha något eller försumbart inflytande på denna förmåga.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen hos friska frivilliga är ökade transaminaser (14 %). Den vanligaste biverkningen hos patienter med COVID-19 är illamående (4 %).

## Översiktstabell över biverkningar

Biverkningarna i tabell 5 listas nedan efter systemorganklass och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); ovanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 5: Tabell över biverkningar**

Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta	överkänslighet
Ingen känd frekvens	anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Hjärtat</i>	
Ingen känd frekvens	sinusbradykardi*
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	illamående
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mycket vanliga	förhöjda transaminaser
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	utslag
<i>Undersökningar</i>	
Mycket vanliga	förlängd protrombintid
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Sällsynta	infusionsrelaterad reaktion

\*Rapporterades efter marknadsintroduktion, normaliserades vanligtvis inom 4 dagar efter sista administreringen av remdesivir utan ytterligare ingripande

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Förhöjda transaminaser*

I studier med friska frivilliga var öknings av ALAT, aspartataminotransferas (ASAT) eller båda, hos patienter som fick remdesivir av grad 1 (10 %) eller grad 2 (4 %). I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, klinisk studie av patienter med COVID-19 (NIAID ACTT-1), förekom alla grader ( $\geq 1,25 \times$  övre normala gränsvärdet (ULN)) av onormala laboratorievärden med förhöjda ASAT-värden och förhöjda ALAT-värden hos 33 % respektive 32 % av patienterna som fick remdesivir, jämfört med 44 % respektive 43 % av patienterna som fick placebo. Grad  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times$  ULN) onormala laboratorievärden med förhöjda ASAT-värden och förhöjda ALAT-värden förekom hos 6 % respektive 3 % av patienterna som fick remdesivir jämfört med 8% respektive 6 % av patienterna som fick placebo. I en randomiserad, öppen, klinisk multicenterstudie (studie GS-US-540-5773) av inlagda patienter med svår COVID-19 som fick remdesivir i 5 (n = 200) eller 10 dagar (n = 197), inträffade alla grader av onormala laboratorievärden med förhöjda ASAT-värden och förhöjda ALAT-värden hos 40 % respektive 42 % av patienter som fick remdesivir. Grad  $\geq 3$  onormala laboratorievärden med ökad ASAT och ökad ALAT inträffade båda hos 7 % av patienter som fick remdesivir. I en randomiserad, öppen, klinisk multicenterstudie (studie GS-US-540-5774) av inlagda patienter med måttlig COVID-19 som fick remdesivir i 5 (n = 191) eller 10 dagar (n = 193) jämfört med standardvård (n = 200) inträffade alla grader av onormala laboratorievärden med förhöjda ASAT-värden och förhöjda ALAT-värden hos 32 % respektive 33 % av patienter som fick remdesivir och hos 33 respektive 39 % av patienter som fick standardvård. Grad  $\geq 3$  onormala laboratorievärden med ökad ASAT och ökad ALAT inträffade hos 2 % respektive 3 % av patienter som fick remdesivir och hos 6 % respektive 8 % av de som fick standardvård.

### *Förlängd protrombintid*

I en klinisk studie (NIAID ACTT-1) med patienter med COVID-19 var förekomsten av förlängd protrombintid eller INR (övervägande grad 1 och 2) högre hos patienter som fick remdesivir jämfört med placebo. Ingen skillnad observerades i förekomsten av blödning mellan de två grupperna. Protrombintiden ska övervakas då remdesivir ges på ett kliniskt lämpligt sätt.

I studie GS-US-540-9012 var förekomsten av ökad protrombintid eller INR liknande mellan patienter som behandlades med remdesivir jämfört med de som behandlades med placebo.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhetsbedömningen av remdesivir hos barn som är 4 veckor och äldre och som väger minst 3 kg med COVID-19, är baserad på data från en öppen fas 2/3 klinisk prövning (Studie GS-US-540-5823), som inkluderade 53 patienter som behandlades med remdesivir (se avsnitt 5.1). De observerade biverkningarna överensstämde med de biverkningar som observerats i kliniska prövningar av remdesivir hos vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

Behandling av överdosering med remdesivir bör bestå av allmänna stödåtgärder inklusive övervakning av vitalparametrar samt observation av patientens kliniska status. Det finns inget specifikt motgift mot överdosering med remdesivir.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemisk användning, direktverkande antiviraler, ATC-kod: J05AB16

#### Verkningsmekanism

Remdesivir är en adenosin/nukleotid prodrug som metaboliseras inom värdcellerna för att bilda den farmakologiskt aktiva metaboliten nukleosidtrifosfat. Remdesivir-trifosfat fungerar som en analog till adenosintrifosfat (ATP) och konkurrerar med det naturliga ATP-substratet om att inkorporeras i begynnande RNA-kedjor av SARS-CoV-2-RNA-beroende RNA-polymeras, vilket resulterar i försenad kedjeavslutning under replikeringen av viralt-RNA. Remdesivir-trifosfat kan som en ytterligare mekanism även hämma viral RNA-syntes efter att den inkorporerats i mallen för viralt RNA som ett resultat av genomläsning av viruspolymeraset som kan uppträda vid förekomst av högre nukleotida koncentrationer. Vid förekomst av remdesivir-nukleotid i mallen för viralt RNA komprometteras effektiviteten av inkorporeringen av den komplementära naturliga nukleotiden, vilket därmed hämmar virala RNA-syntesen.

#### Antiviral aktivitet

Remdesivir uppvisade aktivitet *in vitro* mot ett kliniskt isolat av SARS-CoV-2 i primära humana epitelceller i luftvägarna med en effektiv koncentration 50 % (EC<sub>50</sub>) av 9,9 nM efter 48 timmars behandling. Remdesivir hämmade replikeringen av SARS-CoV-2 i de kontinuerliga mänskliga lungepitelcellinjerna Calu-3 och A549-hACE2 med EC<sub>50</sub>-värden på 280 nM efter 72 timmars behandling respektive 115 nM efter 48 timmars behandling. EC<sub>50</sub>-värdena för remdesivir mot SARS-CoV-2 in Vero-celler var 137 nM vid 24 timmar och 750 nM vid 48 timmar efter behandlingen.

Den antivirala aktiviteten av remdesivir antagoniserades av klorokinfosfat på ett dosberoende sätt när de två läkemedlen inkuberades tillsammans vid kliniskt relevanta koncentrationer i HEp-2-celler som var infekterade med respiratoriskt syncytialvirus (RSV). Högre remdesivir EC<sub>50</sub>-värden observerades med ökade koncentrationer av klorokinfosfat. Ökade koncentrationer av klorokinfosfat minskade bildandet av remdesivirtrifosfat i A549-hACE2-, HEp-2- och normala humana bronkiala epitelceller.



Baserat på *in vitro*-tester behöll remdesivir en likartad antiviral aktivitet (< 2,5-faldig förändring) mot kliniska isolat av SARS-CoV-2-varianter innehållande substitutionen P323L i viruspolymeraset inklusive varianterna 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) och zeta (P.2) jämfört med tidigare isolat av SARS-CoV-2 (linje A). För kliniska isolat av varianterna delta (B.1.617.2) och omicron (B.1.1.529 underlinje BA.1 och BA.2), upprätthöll remdesivir även antiviral aktivitet (< 0,6-faldig förändring) relativt till isolat av linjerna A SARS-CoV-2. Den antivirala aktiviteten av remdesivir mot kliniska isolat av SARS-CoV-2-varianter presenteras i tabell 6.

**Tabell 6: Remdesivirs antivirala aktivitet mot kliniska isolat av SARS-CoV-2-varianter**

SARS-CoV-2-linje	Land först identifierat	WHO-nomenklatur	Huvudsakliga substitutioner	RemdesivirEC <sub>50</sub> (nM)	X-faldig förändring i känslighet	Förändring i känslighet
A	USA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Storbritannien	Alpha	P323L	192	1,58	Ingen förändring <sup>a</sup>
B.1.351	Sydafrika	Beta	P323L	141	1,19	Ingen förändring <sup>a</sup>
P.1	Brasilien	Gamma	P323L	97	0,82	Ingen förändring <sup>a</sup>
B.1.617.2	Indien	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Ingen förändring <sup>a</sup>
B1.429	USA	Epsilon	P323L	210	1,94	Ingen förändring <sup>a</sup>
P.2	Brasilien	Zeta	P323L	151	1,17	Ingen förändring <sup>a</sup>
B.1.5.256	USA	Iota	P323L	258	2,33	Ingen förändring <sup>a</sup>
B.1.617.1	Indien	Kappa	P323L	77	0,63	Ingen förändring <sup>a</sup>
C.37	Peru	Lambda	P323L	175	1,37	Ingen förändring <sup>a</sup>
B.1.1.529 BA.1 BA.2	Sydafrika	Omicron	P323L P323L	44 25	0,45 0,23	Ingen förändring <sup>a</sup>

a Förändring: < 2,5-faldig är inte signifikant. Samtliga varianter visar ingen minskning i känslighet.

## Resistens

### *I cellodling*

SARS-CoV-2-isolat med minskad känslighet för remdesivir har selekterats i cellkultur. I ett urval med GS-441524, modernukleosiden av remdesivir, uppstod viruspooler som uttryckte kombinationer av aminosyrasubstitutioner vid V166A, N198S, S759A, V792I, C799F och C799R i det virala RNA-beroende RNA-polymeraset som gav 2,7- upp till 10,4-faldiga förändringar av EC<sub>50</sub>. Vid individuell introduktion i ett rekombinant virus av vildtyp genom platsriktad mutagenes observerades en 1,7- till 3,5-faldig minskning av känslighet för remdesivir. I ett andra urval med remdesivir med ett SARS-CoV-2-isolat innehållande substitutionen P323L i viruspolymeraset, uppstod en enda aminosyrasubstitution vid V166L. Rekombinanta virus med substitutioner vid enbart P323L eller P323L i kombination med V166L uppvisade en 1,3- respektive 1,5-faldig förändring i remdesivirkänslighet.

Vid resistensprofileringen för remdesivir vid cellodling med användning av ett coronavirus som förekommer hos råttor, ett mushepatitvirus, identifierades två substitutioner, (F476L och V553L), i virusets RNA-beroende RNA-polymeras i enheter som konserverats på coronavirus, vilka gav en 5,6 gånger lägre känslighet för remdesivir. Introduktion av motsvarande substitutioner (F480L och V557L) i SARS-CoV resulterade i 6 gånger lägre känslighet för remdesivir i cellodling och svagare SARS-CoV-patogenes i en musmodell. Vid individuell introduktion i ett rekombinant SARS-CoV-2-

virus, gav motsvarande substitutioner vid F480L och V557L vardera 2-faldigt minskad känslighet för remdesivir.

#### *I kliniska prövningar*

I NIAID ACTT-1-studien (CO-US-540-5776) var frekvensen bland de 61 patienterna med tillgängliga sekvenseringsdata vid baslinjen och postbaslinjen av nya substitutioner i det virala RNA-beroende RNA-polymeraset likartade hos patienter som behandlades med VEKLURY jämfört med placebo. Hos 2 patienter som behandlats med VEKLURY observerades substitutioner i det RNA-beroende RNA-polymeraset som tidigare identifierats i resistensselektionsexperiment (V792I eller C799F) och som associerades med låg förändring i remdesivirs känslighet ( $\leq 3,4$ -faldig). Inga andra substitutioner i det RNA-beroende RNA-polymeraset som observerades hos patienter som behandlats med VEKLURY var associerade med resistens mot remdesivir.

I studie GS-US-540-5823 observerades substitutioner i det virala, RNA-beroende RNA-polymeraset (A656P och G670V), bland patienter med sekvenseringsdata vid baslinjen och efter baslinjen tillgänglig, hos en av 23 patienter som behandlades med remdesivir. De substitutioner som observerats har inte associerats med resistens mot remdesivir.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Kliniska prövningar med patienter med COVID-19*

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

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning utvärderades remdesivir 200 mg en gång dagligen under 1 dag följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen i upp till 9 dagar (i upp till totalt 10 dagar med intravenöst administrerad läkemedelsbehandling) hos inlagda, vuxna patienter med COVID-19 som hade tecken på påverkan i de nedre luftvägarna. I studien ingick 1 062 inlagda patienter: 159 (15 %) patienter med mild/måttlig sjukdom (15 % i båda behandlingsgrupperna) och 903 (85 %) patienter med svår sjukdom (85 % i båda behandlingsgrupperna). Mild/måttlig sjukdom definierades som SpO<sub>2</sub> > 94 % och andningsfrekvens < 24 andetag/minut utan extra syrgas; svår sjukdom definierades som SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94 % i rumsluft, en andningsfrekvens  $\geq$  24 andetag/min och som kräver extra syrgas eller konstgjord andning. Totalt 285 patienter (26,8 %) (n = 131 fick remdesivir) fick konstgjord andning/extrakorporeal membransyrsättning (ECMO). Patienterna stratifierades efter sjukdomens svårighetsgrad vid registreringen och randomiserades i förhållandet 1:1 till att få remdesivir (n = 541) eller placebo (n = 521), plus standardvård.

Medelåldern vid baslinjen var 59 år och 36 % av patienterna var 65 år gamla eller äldre. 64 procent var män, 53 % var vita, 21 % var svarta, 13 % var asiater. De sjukdomar som oftast förekom samtidigt var hypertoni (51 %), fetma (45 %) och diabetes mellitus, typ 2 (31 %). Fördelningen av samtidigt förekommande sjukdomar var liknande i de två behandlingsgrupperna.

Cirka 38,4 % (208/541) av patienterna fick 10 dagars behandling med remdesivir.

Den primära kliniska slutpunkten var tid till återhämtning inom 29 dagar efter randomisering, definierad som antingen utskriven från sjukhus eller på sjukhus (med eller utan begränsningar till aktivitet och med eller utan krav för syrgas i hemmet) men utan behov av extra syre och inte längre behov av pågående medicinsk vård. Mediantiden till tillfrisknande var 10 dagar i gruppen som fick remdesivir jämfört med 15 dagar i gruppen som fick placebo (återhämningsgrad 1,29; [95 % CI 1,12 till 1,49], p < 0,001).

Ingen skillnad i tid till återhämtning observerades i skiktet med patienter med mild-måttlig sjukdom vid inskrivning (n = 159). Mediantiden till tillfrisknande var 5 dagar i remdesivir- och 7 dagar i placebogruppen (återhämningsgrad 1,10; [95 % CI 0,8 till 1,53]). Oddsens för förbättring i ordinalskalan i remdesivir-gruppen dag 15 vid jämförelse med placebo-gruppen var som följer: oddskvot, 1,2; [95 % CI 0,7 till 2,2, p = 0,562].

Bland patienter med svår sjukdom vid inskrivning (n = 903) var mediantiden till återhämtning 12 dagar i remdesivir-gruppen, jämfört med 19 dagar i placebo-gruppen (återhämningskvot 1,34; [95 % CI 1,14 till 1,58]; p < 0,001); oddsen för förbättring i den ordinala skalan i remdesivir-gruppen dag 15 vid jämförelse med placebo-gruppen var som följer: oddskvot, 1,6; [95 % CI 1,3 till 2,0].

Övergripande var oddsen för förbättring i den ordinala skalan högre i remdesivir-gruppen dag 15 jämfört med placebo-gruppen (oddskvot, 1,6; [95 % CI 1,3 till 1,9], p < 0,001).

29-dagarsmortaliteten i hela populationen var 11,6 % för gruppen med remdesivir mot 15,4 % för placebogruppen (riskkvot, 0,73; [95% CI 0,52 till 1,03]; p = 0,07). En post-hoc-analys av 29-dagars mortalitet på en ordinalskala rapporteras i Tabell 7.

**Tabell 7: Resultat av 29-dagars mortalitet på en ordinalskala<sup>a</sup> vid baslinjen—NIAID ACTT-1-studie**

	Ordinalskala vid baslinjen			
	5		6	
	Kräver syrgas med lågt flöde		Kräver syrgas med högt flöde eller icke-invasiv mekanisk ventilation	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
<b>29-dagars mortalitet</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Riskkvot<sup>b</sup> (95 % CI)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Inte en förspecificerad analys.

b Riskkvot för baslinjeordinalskala för undergrupper härrör från ostratifierade Cox proportionella riskmodeller.

#### Studie GS-US-540-5773 av patienter med svår COVID-19

En randomiserad, öppen multicenter klinisk prövning (Studie 5773) av patienter i åldern minst 12 år med bekräftad SARS-CoV-2-infektion, syremättnad ≤ 94 % i rumsluft och radiologiskt bevis på lunginflammation jämförde 200 patienter som fick remdesivir i 5 dagar med 197 patienter som fick remdesivir i 10 dagar. Alla patienter fick 200 mg remdesivir dag 1 och 100 mg en gång dagligen på efterföljande dagar samt standardvård. Den primära kliniska slutpunkten var klinisk status dag 14 bedömd på en 7-punkts ordinalskala med intervall från utskrivning från sjukhus till förhöjda nivåer syre- och andningsstöd till död.

Odds för förbättring dag 14 för patienter som randomiserats till en 10 dagars remdesivirkur jämfört med dem som randomiserats till en 5 dagars kur var 0,67 (oddskvot): [95 % CI 0,46 till 0,98]. Statistiskt signifikanta obalanser i klinisk status vid baslinje observerades i denna studie. Efter justering för skillnader mellan grupperna vid baslinje var oddsen för förbättring dag 14 0,75 (oddskvot); [95 % CI 0,51 till 1,12]. Dessutom fanns det inga statistiskt signifikanta skillnader i återhämningsgraden eller mortalitetsgraden mellan 5-dagarsgruppen och 10 dagars gruppen sedan de justerats för skillnader mellan grupperna vid baslinje. Mortaliteten av alla orsaker vid 28 dagar var 12 % respektive 14 % i 5- och 10-dagars behandlingsgrupperna.

#### Studie GS-US-540-9012 hos patienter med bekräftad COVID 19 med ökad risk för sjukdomsprogression

En randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad, klinisk multicenterprövning för att utvärdera behandling med remdesivir i öppenvård hos 562 patienter, inklusive 8 ungdomar (från 12 års ålder och äldre och som väger minst 40 kg) med bekräftad COVID-19 och minst en riskfaktor för sjukdomsprogression till sjukhusinläggning. Riskfaktorer för sjukdomsprogression var: ålder ≥ 60 år, kronisk lungsjukdom, hypertoni, kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, diabetes mellitus, fetma, tillstånd med nedsatt immunförsvar, kronisk lindrig eller måttligt svår njursjukdom, kronisk leversjukdom, aktuell cancer eller sickelcellsjukdom. Vaccinerade patienter uteslöts från studien.

Patienterna som behandlades med remdesivir fick 200 mg dag 1 och 100 mg en gång dagligen efterföljande dagar, i totalt 3 dagars intravenöst administrerad terapi. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1, stratifierat efter vistelse på en kvalificerad vårdavdelning (ja/nej), ålder (< 60 jmf. m. ≥ 60 år) och region (USA jmf. m. utanför USA) till att få remdesivir (n = 279) eller placebo (n = 283) plus standardbehandling.

Vid baslinjen var medelåldern 50 år (30 % av patienterna var 60 år eller äldre); 52 % var män, 80 % var vita, 8 % var svarta, 2 % var asiatiska, 44 % var latinamerikanska; medianvärdet för BMI (Body Mass Index) var 30,7 kg/m<sup>2</sup>. De vanligaste komorbiditeterna var diabetes mellitus (62 %), fetma (56 %) och hypertoni (48 %). Medianvärdet (Q1, Q3) för varaktigheten av symtomen före behandlingen var 5 (3,6) dagar; medianvärdet för virusmängd var 6,3 log<sub>10</sub> kopior/ml vid baslinjen. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var balanserat över behandlingsgrupperna med remdesivir och placebo. En explorativ post hoc-analys av frivilliga biomarkörprover visade att 14,8 % av patienterna var serologiskt positiva vid baslinjen och 37,7 % var serologiskt negativa (47,5 % samtyckte inte till den frivilliga biomarkörinsamlingen).

Det primära effektmåttet var andelen patienter med COVID-19-relaterad sjuhusinläggning (definierat som minst 24 timmars akutvård) eller 28-dagarsmortalitet oavsett orsak. Händelser (COVID-19-relaterad sjukhusinläggning eller 28-dagarsmortalitet oavsett orsak) uppstod hos 2 (0,7 %) patienter som behandlades med remdesivir jämfört med 15 (5,3 %) patienter som samtidigt hade randomiserats till placebo, vilket visade på en 87 % minskning av antalet COVID-19-relaterade sjukhusinläggningar eller mortalitet oavsett orsak, jämfört med placebo (riskkvot, 0,134 [95 % KI, 0,031 till 0,586]; p = 0,0076). Den absoluta riskminskningen var 4,6 % (95 % KI, 1,8 % till 7,5 %). Inga dödsfall observerades på dag 28. Sex av de sjuutton deltagare som blev inlagda på sjukhus hade en känd serostatus vid baslinjen (serologiskt positiva: n = 0 i remdesivirgruppen och n = 2 i placebogruppen; serologiskt negativa: n = 2 i remdesivirgruppen och n = 2 i placebogruppen). Elva av de sjuutton deltagare som blev inlagda på sjukhus var i placebogruppen och hade en okänd serostatus vid baslinjen medan ingen var i remdesivirgruppen. På grund av det låga antalet patienter med känd serostatus och det låga, totala antalet sjukhusinläggningar kan inga slutsatser dras gällande effektiviteten i undergrupperna som hade stratifierats efter serostatus.

#### QT

Aktuella icke-kliniska och kliniska data tyder inte på någon risk för QT-förlängning, men QT-förlängning har inte utvärderats fullständigt hos människor.

#### Pediatrik population

Studie GS-US-540-5823 är en enarmad, öppen studie där farmakokinetik och säkerhet för remdesivir hos pediatrika patienter som var minst 28 dagar gamla och som vägde minst 3 kg med COVID-19 (n = 53) utvärderades. Effektmåttarna var sekundära och analyserades deskriptivt och ska därför tolkas med försiktighet. Studien är pågående.

Patienter som vägde  $\geq 40$  kg fick 200 mg remdesivir Dag 1 följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen på efterföljande dagar (dvs. vuxendos). Patienter som vägde  $\geq 3$  kg till  $< 40$  kg fick remdesivir 5 mg/kg på Dag 1 följt av remdesivir 2,5 mg/kg en gång dagligen på efterföljande dagar. Medianexponeringen (intervall) för remdesivir var 5 (1,10) dagar.

Vid baslinjen var medianåldern 7 år (intervall: 0,1; 17); 57 % var flickor, medianvikten var 24,6 kg (intervall: 4 kg till 192 kg). Totalt 19 patienter (37 %) var obesa (åldersjusterat BMI  $\geq 95$ :e percentilen); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) och 4 (80 %) patienter i kohort 1, 2, 3, 4 respektive 8. Totalt 12 patienter (23 %) fick invasiv mekanisk ventilation (2 poäng på en 7-gradig ordinalskala), 18 (34 %) fick icke-invasiv ventilation eller syrgas med högt flöde (3 poäng); 10 (19 %) fick syrgas med lågt flöde (4 poäng); och 13 (25 %) fick rumsluft (5 poäng) vid baslinjen. Den totala mediandurationen (Q1, Q3) av symptom och sjukhusvistelse före första dosen av remdesivir var 5 (3, 7) dagar respektive 1 (1, 3) dag.

I den totala studiepopulationen var medianförändringen (Q1, Q3) från baslinjen i klinisk status (bedömd på en 7-gradig ordinalskala som sträcker sig från död [1 poäng] till utskrivning från sjukhus [7 poäng]) +2,0 (1,0; 4,0) poäng på Dag 10. Bland de som hade 5 poäng på ordinalskalan vid baslinjen var andelen med  $\geq 2$  poängs förbättring i klinisk status på Dag 10 75 % (39/52); mediantiden (Q1, Q3) till återhämtning var 7 (5, 16) dagar. Totalt 60 % av patienterna var utskrivna senast vid Dag 10. De flesta patienterna, 92 % (49/53), fick minst 1 annat samtidigt läkemedel än remdesivir för

behandling av COVID-19, däribland immunmodulerande och antiinflammatoriska läkemedel. Tre patienter dog under studien.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för remdesivir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2 och 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna av remdesivir har undersökts i friska frivilliga. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med COVID-19.

### Absorption

De farmakokinetiska egenskaperna hos remdesivir och den dominerande cirkulerande metaboliten GS-441524 har utvärderats hos friska vuxna individer. Efter intravenös administrering av remdesivir med vuxendosering, observerades en maximal plasmakoncentration vid slutet av infusionen, oavsett dosnivå, som minskade snabbt därefter med en halveringstid på cirka 1 timme. Maximal plasmakoncentration av GS-441524 observerades 1,5 till 2,0 timmar efter början av en 30 minuters infusion.

### Distribution

Remdesivir är till ungefär 93 % bundet till humana plasmaproteiner (ex-vivo data) med fria fraktionsintervall från 6,4 % till 7,4 %. Bindningen är oberoende av läkemedelkoncentrationen i intervallet 1 till 10 µM utan evidens för mättnad av remdesivir-bindning. Efter en enda 150 mg dos av [<sup>14</sup>C]-remdesivir hos friska individer var förhållandet mellan blod och plasma av <sup>14</sup>C-radioaktivitet ungefär 0,68 vid 15 minuter efter påbörjad infusion, det ökade med tiden och uppnådde förhållandet 1,0 vid 5 timmar, vilket indikerar en differentiell fördelning av remdesivir och dess metaboliter till plasma eller cellkomponenter i blod.

### Metabolism

Remdesivir metaboliseras i stor utsträckning i den farmakologiskt aktiva nukleosidanalogen trifosfat GS-443902 (som bildas inom cellerna). Den metaboliska aktiveringsvägen involverar hydrolys med esteraser, vilket leder till bildandet av den intermediära metaboliten, GS-704277. Fosforamidatklyvning följt av fosforylering bildar det aktiva trifosfatet, GS-443902. Defosforylering av alla fosforylerade metaboliter kan resultera i bildandet av nukleosidmetabolit GS-441524 som i sig inte återfosforyleras på effektivt sätt. Decyanering av remdesivir och/eller dess metaboliter, följt av påföljande rhodanesmedierad konversion genererar tiocyanatanjon. Nivåerna av tiocyanat som detekterades efter administrering av 100 mg och 200 mg remdesivir visade sig vara signifikant under endogena nivåer i human plasma.

### Eliminering

Efter en enda 150 mg IV-dos av [<sup>14</sup>C]-remdesivir var den genomsnittliga återhämtningen av dosen 92 %, bestående av ungefär 74 % respektive 18 % som utvunnits i urin respektive avföring. Majoriteten av remdesivir-dosen som återvanns i urin var GS-441524 (49 %), medan 10 % återvanns som remdesivir. Dessa data indikerar att renal clearance är den viktigaste eliminationsvägen för GS-441524. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för remdesivir och GS441524 var ungefär 1 respektive 27 timmar.

### Andra särskilda populationer

#### *Kön, etnicitet och ålder*

Farmakokinetiska skillnader för kön, etnicitet och ålder har inte utvärderats.

### Pediatrika patienter

Populationsfarmakokinetiska modeller för remdesivir och dess cirkulerande metaboliter (GS-704277 och GS-441524), utvecklade med hjälp av poolade data från studier på friska försökspersoner och på vuxna och pediatrika patienter med COVID-19, användes för att förutsäga farmakokinetiska exponeringar hos 50 pediatrika patienter i åldern  $\geq 28$  dagar till  $< 18$  år och som vägde  $\geq 3$  kg (Studie GS-US-540-5823) (tabell 8). Geometrisk medelxponeringar ( $AUC_{\tau}$ ,  $C_{\max}$  och  $C_{\tau}$ ) för dessa patienter vid de administrerade doserna var högre för remdesivir (44 % till 147 %), GS-441524 (-21 % till 25 %) och GS-704277 (7 % till 91 %), jämfört med medelxponeringar hos vuxna inlagda patienter med COVID-19. Ökningarna ansågs inte vara kliniskt signifikanta.

**Tabell 8: Beräknade farmakokinetiska parametrar<sup>a</sup> vid steady state för remdesivir i plasma, GS-441524 och GS-704277 hos pediatrika och vuxna inlagda COVID-19-patienter**

Parametrars Medelvärde <sup>b</sup>	Pediatrika patienter					Vuxna inlagda patienter (N=277)
	Kohort 1	Kohort 8	Kohort 2	Kohort 3	Kohort 4	
	12 till <18 år och som vägde $\geq 40$ kg (N=12)	<12 år och som vägde $\geq 40$ kg (N=5)	28 dagar till <18 år och som vägde 20 till <40 kg (N=12)	28 dagar till <18 år och som vägde 12 till <20 kg (N=11)	28 dagar till <18 år och som vägde 3 till <12 kg (N=10)	
<b>Remdesivir</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
$C_{\tau}$ (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
$C_{\max}$ (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
$AUC_{\tau}$ (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a PK-parametrarna simulerades med användning av populationsfarmakokinetisk modellering (PopPK) med remdesivirinfusioner på 0,5 timmar.

b Beräknat geometriskt medelvärde.

Pediatrika inlagda patienter är från Studie GS-US-540-5823; patienterna fick 200 mg på Dag 1 följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen på efterföljande dagar (kohort 1 och 8), eller 5 mg/kg på Dag 1 följt av remdesivir 2,5 mg/kg en gång dagligen på efterföljande dagar (kohort 2-4) under en total behandlingstid på upp till 10 dagar.

Vuxna inlagda patienter är från Studie CO-US-540-5844 (en randomiserad fas 3-studie för att utvärdera remdesivirs säkerhet och antivirala aktivitet hos patienter med svår COVID-19); patienterna fick 200 mg på Dag 1 följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen på efterföljande dagar (total behandlingstid på 10 dagar).

### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för remdesivir och GS-441524 vid nedsatt njurfunktion har inte utvärderats. Remdesivir utsöndras inte i oförändrad form i urin i någon väsentlig utsträckning, men dess huvudmetabolit GS-441524 utsöndras av njurarna och halterna av metaboliten i plasma kan teoretiskt sätt öka hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hjälpmidlet sulfobutylbetadexnatrium utsöndras via njurarna och ackumuleras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Remdesivir ska inte användas på patienter med  $eGFR < 30$  ml/min.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för remdesivir och GS-441524 vid nedsatt leverfunktion har inte utvärderats. Leverns roll vid metabolisering av remdesivir är okänd.

### Interaktioner

Potentialen för interaktion med remdesivir som kandidat studerades inte med avseende på hämmande av den hydrolytiska vägen (esteras). Risken för kliniskt relevant interaktion är okänd.

Remdesivir inducerade CYP3A4 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Vid fysiologiskt relevanta koncentrationer (stabil tillstånd), hämmande remdesivir eller dess metaboliter (GS-441524 och GS-704277) inte CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, och 2D6 *in vitro*. Remdesivir kan dock ha en övergående hämmande

funktion på CYP2B6, 2C8, 2C9 och 2D6 på första administreringsdagen. Den kliniska relevansen av hämmandet studerades inte. Potentialen för tidsberoende hämmande av CYP450-enzym av remdesivir studerades inte.

Remdesivir inducerade CYP1A2 och potentiellt CYP3A4, men inte CYP2B6 *in vitro* (se avsnitt 4.5).

*In vitro*-data indikerar att inget kliniskt relevant hämmande av UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 eller 2B7 av remdesivir eller dess metaboliter GS-441524 och GS-704277.

Remdesivir inducerade OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Inga data finns tillgängliga för hämmande av OAT1, OAT3 eller OCT2 av remdesivir.

Vid fysiologiskt relevanta koncentrationer hämmade remdesivir och dess metaboliter inte P-gp och BCRP *in vitro*.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Toxikologi

Allvarlig njurtoxicitet inträffande efter korta behandlingar med intravenös administration (långsam bolus) av remdesivir till rhesusapor och råttor. Hos manliga rhesusapor resulterade dosnivåer på 5, 10 och 20 mg/kg / dag under 7 dagar, vid alla dosnivåer, i ökat genomsnittligt ureakväve och ökad genomsnittlig kreatinin, renal tubulär atrofi och basofili och utsöndringar samt ett icke-schemalagt dödsfall av ett djur som fick 20 mg/kg/dag. Hos råttor resulterade dosnivåer på >3 mg/kg/dag i upp till 4 veckor i fynd som tyder på njurskada och/eller nedsatt njurfunktion. Systemisk exponering (AUC) för den dominerande cirkulerande metaboliten av remdesivir (GS-441524) var 0,1 gånger (apor vid 5 mg/kg/dag) och 0,3 gånger (råttor vid 3 mg/kg/dag) jämfört med exponeringen hos människa efter intravenös administrering av rekommenderad dos för människa (RHD).

#### Karcinogenicitet

Långsiktiga studier på djur för att utvärdera karcinogen potential hos remdesivir har inte utförts.

#### Mutagenes

Remdesivir var inte genotoxiskt i en rad analyser, inklusive bakteriell mutagenicitet, kromosomavvikelse med användning av lymfocyter från humant perifert blod och mikronukleusanalyser av råttor *in vivo*.

#### Reproduktiv toxicitet

Hos honråttor observerades mindre gulkroppar och färre antal implantationsställen och livskraftiga embryon när remdesivir administrerades intravenöst dagligen i en systemtoxisk dos (10 mg/kg) 14 dagar före parningen och under befruktningen; exponeringar för den dominerande cirkulerande metaboliten (GS-441524) var 1,3 gånger större än den exponering som människor utsätts för vid RHD. Det förekom inga effekter på kvinnans reproduktionsförmåga (parning, fertilitet och befruktning) vid denna dosnivå.

I råttor och kaniner visade remdesivir ingen negativ effekt på embryo- och fosterutvecklingen när den administrerades till gravida djur vid systemisk exponering (AUC) av den dominerande cirkulerande metaboliten av remdesivir (GS-441524) som var upp till fyra gånger högre än exponeringen hos människor vid RHD.

I råttor fanns det ingen negativ effekt på ungarnas utveckling före och efter födseln vid systemisk exponering (AUC) av den dominerande cirkulerande metaboliten av remdesivir (GS-441524) som liknade exponeringen hos människor vid RHD.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sulfobutylbetadexnatrium  
Saltsyra (för att justera pH-värdet) (E507)  
Natriumhydroxid (för att justera pH-värdet) (E524)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller administreras samtidigt som andra läkemedel i samma infusions slang förutom de som nämns avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnade injektionsflaskor

3 år

#### Beredd och utspädd infusionsvätska, lösning

Förvara utspädd remdesivir infusionsvätska, lösning i upp till 24 timmar under 25 °C eller 48 timmar i kylskåp (2 °C - 8 °C).

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig glasflaska av typ I-glas, en elastomerförslutning och en aluminiumförsegling med ett flip-off-lock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förbered infusionsvätskan under aseptiska förhållanden och på samma dag som administreringen. Remdesivir ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, närhelst lösning och behållare tillåter det. Skulle endera observeras ska lösningen kasseras och färsk lösning beredas.

Remdesivir måste rekonstitueras med 19 ml sterilt vatten för injektionsvätskor och spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning innan det administreras via intravenös infusion under 30 till 120 minuter.

#### Beredning av remdesivir infusionsvätska

##### *Beredning*

Ta fram önskat antal injektionsflaskor för engångsbruk. För varje injektionsflaska:

- Rekonstituera remdesivir pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning aseptiskt genom att tillsätta 19 ml sterilt vatten för injektionsvätskor med en spruta och nål i lämplig storlek för varje injektionsflaska.
  - Kassera injektionsflaskan om ett vakuum inte drar det sterila vattnet för injektionsvätskor in i injektionsflaskan.
- Använd endast **sterilt vatten** för injektionsvätskor för beredning av remdesivir pulver.



- Skaka omedelbart injektionsflaskan i 30 sekunder.
- Låt innehållet i injektionsflaskan vila i 2 till 3 minuter. Detta ska resultera i en klar lösning.
- Om innehållet i injektionsflaskan inte är helt upplöst ska du skaka injektionsflaskan igen i 30 sekunder och låta innehållet vila i 2 till 3 minuter. Upprepa denna procedur vid behov tills innehållet i injektionsflaskan är helt upplöst.
- Kontrollera injektionsflaskan för att säkerställa att behållarens förslutning inte är skadad och att lösningen inte innehåller några partiklar.
- Ska spädas omedelbart efter beredning.

### *Spädning*

Försiktighet ska vidtas för att förhindra oavsiktlig mikrobiell kontaminering. Eftersom detta läkemedel inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel, måste aseptisk teknik användas för beredning av den slutliga parenterala lösningen. Det rekommenderas att administrera omedelbart efter beredning när det är möjligt.

*Vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg)*

- Använd tabell 9 för att bestämma volymen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätska som ska dras upp ur infusionspåsen.

**Tabell 9: Rekommenderade spädningsinstruktioner – rekonstituerat remdesivir pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**

Dos remdesivir	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionspåsens volym som ska användas	Volym som ska dras upp och kasseras från infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)	Volym av rekonstituerat remdesivir som krävs
200 mg (2 injektionsflaskor)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injektionsflaska)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

OBS! 100 ml infusion ska endast användas för patienter med allvarliga vätskerestriktioner, t.ex. ARDS eller njursvikt.

- Dra upp och kassera den erforderliga volymen natriumklorid 9 mg/ml från påsen enligt tabell 9 med en spruta och nål i lämplig storlek.
- Dra upp den erforderliga volymen rekonstituerat remdesivir med en lämplig injektionsspruta enligt tabell 9. Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i injektionsflaskan med remdesivir.
- Överför den nödvändiga volymen rekonstituerat remdesivir till infusionspåsen.
- Vänd försiktigt påsen upp och ner 20 gånger så att lösningen blandas i påsen. Skaka inte.
- Den beredda, utspädda infusionsvätskan är stabil i 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 48 timmar i kylskåp vid (2 °C till 8 °C).

*Pediatrika patienter (som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)*

- Späd 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivirkoncentratet ytterligare till en fast koncentration på 1,25 mg/ml genom att använda 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid.
- Den totala infusionsvolymen som krävs av 1,25 mg/ml infusionslösningen med remdesivir beräknas från de pediatrika, viktbaseerade doseringsregimerna på 5 mg/kg för laddningsdosen och 2,5 mg/kg för varje underhållsdos.
- Små infusionspåsar med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (t.ex. 25, 50 eller 100 ml), eller en spruta av lämplig storlek, bör användas för pediatrik dosering. Den rekommenderade dosen administreras via intravenös infusion, i en total volym beroende på dosen för att uppnå målkoncentrationen av remdesivir på 1,25 mg/ml.
- En spruta kan användas för att tillföra volymer < 50 ml.

När infusionen är klar, spola med minst 30 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml.

### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1459/002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 03 juli 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 12 april 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se Bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG MED FLASKOR (PULVER FÖR KONSENTRAT FÖR LÖSNING FÖR INFUSION)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
remdesivir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg remdesivir (5 mg/ml efter rekonstitution).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även sulfobutylbetadexnatrium, saltsyra och natriumhydroxid, se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös infusion efter rekonstitution och spädning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1459/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

QR-kod som ska inkluderas [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FLASKETIKETT (PULVER TILL KONCENTRAT TILL INJEKTIONSVÄTSKA,  
LÖSNING)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Veklury 100 mg pulver till koncentrat  
remdesivir  
För i.v. användning efter rekonstitution och spädning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 mg/ml efter rekonstitution

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning remdesivir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**Om Veklury har ordinerats till ditt barn, observera att all information i denna bipacksedel riktar sig till ditt barn (läs i detta fall "ditt barn" istället för "du").**

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Veklury är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Veklury
3. Hur Veklury ges till dig
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Veklury ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Veklury är och vad det används för**

Den aktiva substansen i Veklury är remdesivir. Det är ett antiviralt läkemedel som används för att behandla COVID-19.

COVID-19 orsakas av ett virus som kallas coronavirus. Veklury stoppar viruset från att föröka sig i celler och detta hindrar viruset att föröka sig i kroppen. Det kan hjälpa kroppen att övervinna virusinfektionen och kan hjälpa dig att bli frisk snabbare.

Veklury kommer att ges för att behandla COVID-19 hos:

- vuxna och barn, som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg, som har lunginflammation och behöver extra syrgas för att få hjälp med att andas, men som inte behandlas med artificiell ventilation (där mekaniska hjälpmedel används för att komplettera eller ersätta spontan andning i början av behandlingen).
- vuxna och barn (som väger minst 40 kg), som inte behöver extra syrgas för att få hjälp med att andas och som löper ökad risk att utveckla svår COVID-19.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Veklury**

**Du får vanligtvis inte Veklury:**

- **om du är allergisk** mot remdesivir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

→ **Tala med läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt**, om detta gäller dig.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Veklury:

- **om du har leverproblem.** Vissa personer får förhöjda leverenzymvärden efter att ha tagit Veklury. Din läkare kommer att ta blodprover innan behandlingen påbörjas för att kontrollera att du kan få den på ett säkert sätt.
- **om du har njurproblem.** Vissa personer med allvarliga njurproblem kan inte få detta läkemedel. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera om du kan få det på ett säkert sätt.
- **om du har nedsatt immunförsvar.** Läkaren kan komma att övervaka dig mer noggrant om ditt immunförsvar är försvagat för att försäkra sig om att behandlingen har effekt.

## Reaktioner efter infusionen

Veklury kan orsaka allergiska reaktioner efter och under infusionen, inklusive anafylaktiska reaktioner (plötsliga livshotande allergiska reaktioner). Allergiska reaktioner har observerats i sällsynta fall.

Frekvensen av anafylaktiska reaktioner kan inte beräknas från tillgängliga data.

Symtom kan inkludera:

- Förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens
- Låg syrehalt i blodet
- Hög kroppstemperatur
- Andfåddhet, väsande andning
- Svullnad i ansiktet, läpparna, tungan eller halsen (angioödem)
- Utslag
- Illamående
- Kräkning
- Svette
- Frossa

→ **Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska** om du märker något av dessa symtom.

## Blodprover före och under behandlingen

Om du ordinerats Veklury kommer blodprover tas från dig innan behandlingen påbörjas. Patienter som behandlas med Veklury kommer att få blodprover tagna under sin behandling enligt sjukvårdspersonalens instruktioner. Dessa prover tas för att kontrollera om du får njur- eller leverproblem och hur snabbt ditt blod koagulerar. Veklury-behandlingen kommer att avbrytas om dina njurar eller din lever visar tecken på skada under behandlingen. Se avsnitt 4 (*Eventuella biverkningar*).

## Barn och ungdomar

Veklury ska inte ges till barn yngre än 4 veckors ålder eller till barn som väger mindre än 3 kg. Man vet inte tillräckligt om läkemedlet för att det ska kunna ges till dessa barn.

## Andra läkemedel och Veklury

**Tala om för din läkare eller sjuksköterska** om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Ta inte klorokin eller hydroxiklorokin samtidigt som Veklury.

Vissa läkemedel som t.ex. midazolam eller pitavastatin ska tas minst 2 timmar efter Veklury eftersom Veklury kan påverka hur de fungerar.

Veklury kan påverka sättet som vissa läkemedel (t.ex. teofyllin eller midazolam) fungerar.

Vissa läkemedel (t.ex. rifampicin) kan påverka hur Veklury fungerar.

→ **Berätta för din läkare om du tar några av dessa läkemedel**

### Graviditet och amning

**Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du är gravid** eller om du kanske är gravid. Det finns inte tillräckligt med information för att fastställa om Veklury är säkert att använda under graviditet. Veklury ges endast om de möjliga fördelarna med behandlingen överväger de möjliga riskerna för modern och det ofödda barnet. **Du måste använda effektiva preventivmedel när du behandlas med Veklury.**

**Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du ammar.** Det är ännu inte känt om Veklury eller COVID-19-viruset överförs till modersmjölken hos människa eller vilka effekter det kan ha på barnet eller mjölkbildningen. Läkaren hjälper dig att bestämma om du ska fortsätta att amma eller påbörja behandlingen med Veklury. Du måste överväga de möjliga fördelarna med behandlingen i jämförelse med hälsofördelarna och riskerna med amningen för ditt barn.

### Körförmåga och användning av maskiner

Veklury förväntas inte ha någon effekt på din förmåga att köra bil.

### Veklury innehåller ett cyklodextrin

Detta läkemedel innehåller 3 g sulfobutylbetadexnatium i varje 100 mg Veklury-dos (6 g i startdosen). Detta innehållsämne är en *cyklodextrinemulgator* som hjälper läkemedlet att spridas i kroppen.

## 3. Hur Veklury ges till dig

Veklury kommer att ges till dig av en sjuksköterska eller läkare, som ett dropp i en ven (en *intravenös infusion*) som pågår i 30 till 120 minuter, en gång om dagen. Du övervakas noggrant under din behandling.

### Rekommenderad dos för vuxna och barn:

	Vuxna	Barn (som väger minst 40 kg)	Barn som är minst 4 veckor gamla (som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)
<b>Dag 1</b> (enkel startdos)	200 mg	200 mg	5 mg per kg kroppsvikt
<b>Dag 2 och framåt</b> (en gång om dagen)	100 mg	100 mg	2,5 mg per kg kroppsvikt

### Hur länge behandlingen pågår

	Vuxna	Barn (som väger minst 40 kg)	Barn som är minst 4 veckor gamla (som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)
Patienter med <b>lunginflammation och som behöver extra syre</b>	Dagligen i <b>minst 5 dagar</b> . Kan förlängas upp till <b>totalt 10 dagar</b> .	Dagligen i <b>minst 5 dagar</b> . Kan förlängas upp till <b>totalt 10 dagar</b> .	Dagligen i upp till <b>totalt 10 dagar</b> .
Patienter som <b>inte behöver extra syre</b> och som löper ökad risk att utveckla svår COVID-19	Dagligen i <b>3 dagar</b> , med start inom 7 dagar efter debuten av COVID-19-symtom.	Dagligen i <b>3 dagar</b> , med start inom 7 dagar efter debuten av COVID-19-symtom.	Ej tillämpligt

Se *Anvisningar för hälso- och sjukvårdspersonal* för detaljerad information om hur infusionen med Veklury ges.

### **Om du får mer eller mindre Veklury än du borde**

Eftersom Veklury endast ges till dig av sjukvårdspersonal är det osannolikt att du får för mycket eller för lite. Om du har fått en extra dos eller missat en, **tala omedelbart om det för sjuksköterska eller läkare.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Några biverkningar kan vara eller kan bli allvarliga.

### **Sällsynta**

(dessa kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 patienter)

- Allergiska reaktioner efter eller under infusionen. Symtom kan inkludera:
  - Förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens
  - Låg syrenivå i blodet
  - Hög kroppstemperatur
  - Andfåddhet, väsande andning
  - Svullnad av ansiktet, läppar, tunga eller hals (angioödem)
  - Utslag
  - Illamående
  - Kräkning
  - Svettning
  - Frossa

### **Icke kända**

(frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock (plötsliga livshotande allergiska reaktioner)  
Symtomen är desamma som för allergiska reaktioner, reaktionen är emellertid svårare och kräver omedelbar läkarhjälp.
- Sinusbradykardi (hjärtat slår långsammare än normalt)

→ **Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska** om du upplever något av dessa symtom.

### **Andra biverkningar:**

#### **Mycket vanliga biverkningar**

(dessa kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter)

- Blodprover kan visa förhöjda värden av vissa leverenzymmer, så kallade transaminaser
- Blodprover kan visa att det tar längre tid för blodet att koagulera.

#### **Vanliga biverkningar**

(dessa kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter)

- Huvudvärk
- Illamående
- Utslag

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Veklury ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- **Före användning** behöver detta läkemedel inte förvaras på särskilt sätt.
- **När Veklury har rekonstituerats** ska det spädas omedelbart.
- **Efter spädning** ska Veklury användas omedelbart. Vid behov kan påsar med spädd lösning förvaras i upp till 24 timmar vid rumstemperaturer upp till 25 °C, eller i upp till 48 timmar i kylskåp. Tiden mellan spädning och administrering får inte vara längre än 48 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen** är remdesivir. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg.
- **Övriga innehållsämnen** är: sulfobutylbetadexnatrium, saltsyra och natriumhydroxid.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, är ett vitt, benvitt till gult pulver, som ska rekonstitueras och sedan spädas i en saltlösning (natriumklorid) före administrering genom intravenös infusion. Det levereras i en klar injektionsflaska av glas för engångsbruk.

Veklury tillhandahålls i kartonger som innehåller 1 injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### 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

**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

**Malta**

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 260830

**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) 8 000 113700

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

**Övriga informationskällor**

Skanna koden nedan med en mobil enhet för att få **den här informationen på olika språk.**

QR-kod som ska inkluderas [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)



Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida: <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.  
Se produktresumén för ytterligare information.

### Anvisningar för hälso- och sjukvårdspersonal

#### Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning remdesivir

Varje injektionsflaska för engångsbruk innehåller 100 mg remdesivir som ett vitt till benvitt till gult pulver för rekonstitution och spädning.

#### Sammanfattning av läkemedelsbehandlingen

Veklury används för behandling av COVID-19 hos:

- vuxna och pediatrika patienter (som är minst 4 veckor gamla och väger minst 3 kg) med lunginflammation som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan icke-invasiv ventilation vid behandlingsstart)
- vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg) som inte behöver syrgastillskott och som löper risk att utveckla svår COVID-19.

Veklury ska administreras genom intravenös infusion med en total volym på 25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid under 30 till 120 minuter.

**Tabell 1: Rekommenderad dos för vuxna och pediatrika patienter**

	Vuxna	Pediatrika patienter (som väger minst 40 kg)	Pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla (som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)
Dag 1 (enkel laddningsdos)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dag 2 och framåt (en gång om dagen)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabell 2: Behandlingstid**

	Vuxna	Pediatrika patienter (som väger minst 40 kg)	Pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla (som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg)
Patienter med lunginflammation och som behöver extra syre	Dagligen i <b>minst 5 dagar</b> och <b>högst 10 dagar</b> .	Dagligen i <b>minst 5 dagar</b> och <b>högst 10 dagar</b> .	Dagligen i upp till <b>totalt 10 dagar</b> .
Patienter som <b>inte</b> behöver extra syre och som <b>löper ökad risk att utveckla svår COVID-19</b>	Dagligen i <b>3 dagar</b> , med början så snart som möjligt efter diagnosen COVID-19 och inom 7 dagar efter symtomdebut.	Dagligen i <b>3 dagar</b> , med början så snart som möjligt efter diagnosen COVID-19 och inom 7 dagar efter symtomdebut.	Ej tillämpligt

Pulvret måste rekonstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor och sedan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) under aseptiska förhållanden. Administrera den spädda lösningen omedelbart.

Alla patienter måste få sin leverfunktion, njurfunktion och protrombintid (PT) kontrollerade innan behandlingen påbörjas och därefter vid behov under behandlingen.

Övervaka patienten med avseende på biverkningar under och efter infusionen. Se nedan för information om rapportering av biverkningar.

### **Rekonstituera pulvret**

Pulvret måste beredas för varje injektionsflaska och sedan spädas under aseptiska förhållanden.

- Tillsätt 19 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan med en spruta och nål med lämplig storlek för varje injektionsflaska. Detta ger en lösning av 5 mg/ml remdesivir.
  - Kassera injektionsflaskan om inte det sterila vattnet dras in i injektionsflaskan genom ett vakuum.
- Använd endast **sterilt vatten** för injektionsvätskor för beredning av remdesivir pulver.
- Skaka omedelbart injektionsflaskan i 30 sekunder.
- Låt innehållet i injektionsflaskan vila i 2 till 3 minuter. Detta ska resultera i en klar lösning.
- Om innehållet i injektionsflaskan inte är helt upplöst ska du skaka injektionsflaskan igen i 30 sekunder och låta innehållet vila i 2 till 3 minuter. Upprepa denna procedur vid behov tills innehållet i injektionsflaskan är helt upplöst.
- Kontrollera injektionsflaskan för att se till att behållarens förslutning inte är skadad.
- Lösningen skall endast användas om den är klar och inte innehåller några partiklar.
- Ska spädas omedelbart efter beredning.

### **Späd koncentratet med natriumkloridlösning**

Rekonstituerat Veklury måste spädas med en natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätskor under aseptiska förhållanden.

### **Spädningsanvisningar för vuxna och pediatrika patienter, som väger minst 40 kg**

Använd tabell 3 för att bestämma hur mycket natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) som ska dras upp från infusionspåsen.

**Tabell 3: Spädningsinstruktioner**

<b>Dos</b>	<b>Storlek på infusionspåsen som ska användas</b>	<b>Hur mycket natriumkloridlösning som ska dras ur infusionspåsen och kasseras</b>	<b>Volym av rekonstituerat Veklury</b>
200 mg (2 injektionsflaskor)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
	100 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 injektionsflaska)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml
	100 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

Obs! 100 ml infusion ska endast användas för patienter med allvarliga vätskerestriktioner.

- Dra med en spruta och nål i lämplig storlek upp erforderlig volym natriumkloridlösning ur infusionspåsen och kassera. Se Tabell 3.
- Dra upp den erforderliga volymen rekonstituerat Veklury från injektionsflaskan med en spruta med lämplig storlek. Se Tabell 3.
- Överför det beredda Veklury till infusionspåsen.
- Vänd försiktigt påsen upp och ner 20 gånger så att lösningen blandas i påsen. Skaka inte.

- Administrera den spädda lösningen omedelbart, eller så snart som möjligt efter beredningen. Den spädda lösningen är stabil i 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 48 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C).

### Spädningsanvisningar för pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg

- Späd 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivirkoncentratet ytterligare till en fast koncentration på 1,25 mg/ml genom att använda 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid.
- Den totala infusionsvolymen som krävs av 1,25 mg/ml infusionslösningen med remdesivir beräknas från de pediatrika, viktbaseade doseringsregimerna på 5 mg/kg för laddningsdosen och 2,5 mg/kg för varje underhållsdos.
- Små infusionspåsar med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (t.ex. 25, 50 eller 100 ml), eller en spruta av lämplig storlek, bör användas för pediatrik dosering. Den rekommenderade dosen administreras via intravenös infusion, i en total volym beroende på dosen för att uppnå målkoncentrationen av remdesivir på 1,25 mg/ml.
- En spruta kan användas för att tillföra volymer < 50 ml.

### Administrera infusionen

- Används under förhållanden som gör det möjligt att behandla allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi.
- Administrera den spädda lösningen under 30 till 120 minuter med den hastighet som beskrivs i tabell 4 eller 5.
- När infusionen är klar, spola med minst 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.
- Den spädda lösningen ska inte ges samtidigt med något annat läkemedel i samma intravenösa infusions slang. Kompatibiliteten av Veklury med i.v. lösningar och andra läkemedel än natriumklorid är inte känd.

<b>Tabell 4: Infusionshastighet hos vuxna och pediatrika patienter som väger 40 kg eller mer</b>	<b>Infusionstid</b>	<b>Infusionshastighet</b>
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: Infusionshastighet hos pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg**

<b>Infusionspåsens volym</b>	<b>Infusionstid</b>	<b>Infusionshastighet<sup>a</sup></b>
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 Infusionshastigheten kan justeras, baserat på den totala volymen som ska infunderas.

## **Övervaka och rapportera biverkningar**

- Övervaka patienten avseende biverkningar under och efter infusionen enligt lokal medicinsk praxis.
- Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

## **Förvara Veklury säkert**

- **Före användning** behöver detta läkemedel inte förvaras på särskilt sätt. Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskorna/kartongerna efter EXP.
- Veklury-pulver är vitt till benvitt till gult. Färgen påverkar inte produktens stabilitet.
- **När Veklury har rekonstituerats** ska det spädas omedelbart.
- **Efter spädning** ska Veklury administreras omedelbart. Vid behov kan påsar med spädd lösning förvaras i upp till 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C), eller i upp till 48 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C). Tiden mellan spädning och administrering får inte överstiga 48 timmar.

Oanvänt Veklury-pulver, oanvänd rekonstituerad lösning eller spädd lösning får inte återanvändas eller sparas.

## **Information på andra språk**

- **Skanna koden nedan med en mobil enhet för att få information på olika språk.**

**QR-kod som ska inkluderas [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)**

Denna bipacksedel ändrades senast