

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 koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg remdesivir.
Varje ml koncentrat innehåller 5 mg remdesivir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 6 g sulfobutylbetadexnatrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)
Klar, färglös till gul, vattenbaserad koncentrerad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Veklury är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre och som väger minst 40 kg) med lunginflammation som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Användning av remdesivir är begränsad till sjukvårdsanläggningar där patienter kan övervakas noggrant (se avsnitt 4.4.).

Dosering

Den rekommenderade dosen remdesivir för patienter som är 12 år och äldre och väger minst 40 kg är:

- Dag 1 – en initialdos på 200 mg remdesivir ges som intravenös infusion
- Dag 2 och därefter – 100 mg ges en gång om dagen som intravenös infusion.

Den totala behandlingstiden ska vara minst 5 dagar och inte mer än 10 dagar.

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 ≥ 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 under 12 år och som väger < 40 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Remdesivir är avsett att administreras via intravenös infusion efter spädning.

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

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

Tabell 1: Rekommenderad infusionshastighet – för spädd remdesivir koncentrat till infusionsvätska, lösning

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

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. 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 prövningar 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) ≥ 5 gånger den övre normalgränsen vid baslinjen
- Behandling med remdesivir ska avbrytas hos patienter som utvecklar:

- ALAT ≥ 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.

Hjälpämnen

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

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, 5.1)

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 som har observerats *in vitro*, rekommenderas inte samtidig användning av remdesivir med klorokinfosfat eller hydroxiklorokinfosfat.

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 från användning av remdesivir hos gravida kvinnor. Studier på djur är otillräckliga vad gäller reproduktiv toxicitet (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 bröstmjolk 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 hanrättor hade behandling med remdesivir ingen effekt på parning eller fertilitet. Hos honrättor 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 2 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 $< 1/1000$).

Tabell 2: Tabell över biverkningar

Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta	överkänslighet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	illamående
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mycket vanliga	förhöjda transaminaser
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	utslag
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Sällsynta	infusionsrelaterad reaktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda transaminaser

I studier med friska frivilliga var ökning 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), var förekomstfrekvensen av icke allvarliga biverkningar av grad ≥ 3 , i form av ökade aminotransferashalter såsom ALAT, ASAT eller både och, 4 % hos de patienter som fick remdesivir, jämfört med 6 % hos de 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 ($\geq 1,25 \times$ övre gräns för normala värden (ULN)) av onormala laboratorievärden med förhöjda ASAT-värden och förhöjda ALAT-värden hos 40 % respektive 42 % av patienter som fick remdesivir. Grad ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) 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 ≥ 3 onormala laboratorievärden med ökad ASAT och ökad ALAT inträffade hos 2 % respektive 3 % av patienter som fick remdesivir och hos 6 % respektive 7 % av de som fick standardvård.

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, andra antivirala medel, ATC-kod: ännu inte tilldelad

Verkningsmekanism

Remdesivir är ett adenosin/nukleotid läkemedel 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 införlivas i begynnande RNA-kedjor av SARS-CoV-2-RNA-beroende RNA-polymeras, vilket resulterar i försenad kedjeavslutning under replikeringen av virus-RNA.

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 % (EG₅₀) av 9,9 nM efter 48 timmars behandling. EC₅₀-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 EC₅₀-värden observerades med ökade koncentrationer av klorokinfosfat. Ökade koncentrationer av klorokinfosfat minskade bildandet av remdesivirtrifosfat i normala humana bronkiala epitelceller.

Resistens

Vid resistensprofileringen för remdesivir vid cellodling med användning av ett coronavirus som förekommer hos råttor, ett mushepatitvirus, identifierades 2 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 vid cellodling och svagare SARS-CoV-patogenes i en musmodell.

Utvecklingen av SARS-CoV-2-resistens mot remdesivir vid cellodling har hittills inte bedömts. Det finns inga kliniska data om utvecklingen av SARS-CoV-2-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 1 063 inlagda patienter: 120 (11,3 %) patienter med mild/måttlig sjukdom (definierad som SpO₂ >94 % och andningsfrekvens <24 andetag/min utan extra syre); och 943 (88,7 %) patienter med svår sjukdom (definierade som SpO₂ ≤94 % i rumsluft eller andningsfrekvens ≥24 andetag/min och som kräver extra syrgas eller respiratorstöd. Patienterna stratifierades efter sjukdomens svårighetsgrad vid registreringen och randomiserades i förhållandet 1:1 till att få remdesivir (n = 541) eller placebo (n = 522), 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 (49,6 %), fetma (37,0 %), diabetes mellitus, typ 2 (29,7 %), kranskärslsjukdom (11,6 %).

Cirka 33 % (180/541) av patienterna fick 10 dagars behandling med remdesivir.

Den primära kliniska slutpunkten var tid till återhämtning inom 28 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. I en analys som gjordes efter alla patienter hade följts i 14 dagar var mediantiden till tillfrisknande i den allmänna populationen 11 dagar i gruppen som fick remdesivir jämfört med 15 dagar i gruppen som fick placebo (återhämningsgrad 1,32; [95 % CI 1,12 till 1,55], $p < 0,001$). Resultatet varierade på ett betydande sätt mellan de två skikten. I skiktet med allvarlig sjukdom var tiden till återhämtning 12 dagar i gruppen som fick remdesivir och 18 dagar i gruppen som fick placebo (återhämningsgrad 1,37; 95 % CI: 1,15 till 1,63; Tabell 3). För mild till måttlig sjukdom fanns det ingen skillnad i tiden till återhämtning mellan de två grupperna (5 dagar för båda, remdesivir och placebo).

Tabell 3: Återhämningsresultat i skiktet med allvarlig sjukdom från NIAID ACTT-1

	Remdesivir (N=476)	Placebo (N=464)
Dagar till återhämtning		
Antal återhämtningar	282	227
Median (95 % CI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Återhämningsfrekvens (95 % CI) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Återhämningsgrad beräknad med hjälp den stratifierade Cox-modellen.
Återhämningsfrekvenser > 1 indikerar nyttan av remdesivir

Det fanns ingen skillnad mellan effekten hos patienter som randomiserades under de första 10 dagarna efter symtomen uppträdde jämfört med de som hade haft symtom i mer än 10 dagar.

Den kliniska nyttan av remdesivir var tydligast hos patienter som fick syrgas, dock inte de som fick ventilation, på dag 1 (återhämningsfrekvens 1,47 [95 % CI 1,17–1,84]). För patienter som fick mekanisk ventilation eller ECMO på Dag 1 observerades ingen skillnad till återhämningsgraden mellan behandlingsgrupperna (0,95 [95 % CI 0,64 till 1,42]).

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 4.

Tabell 4: Resultat av 29-dagars mortalitet på en ordinalskala^a vid baslinjen—NIAID ACTT-1-studie

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

ECMO = extrakorporal membransyrsättning

^a Inte en förspecificerad analys.

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

QT

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

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Pediatrik population

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 bundet till humana plasmaproteiner till ungefär 88 %. Proteinbindning av GS-441524 var låg (2 % bunden) i human plasma. Efter en enda 150 mg dos av [¹⁴C]-remdesivir hos friska individer var förhållandet mellan blod och plasma av ¹⁴C-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. Den humana massbalansstudien indikerar även förekomsten av en tidigare oidentifierad huvudmetabolit (M27) i plasma.

Eliminering

Efter en enda 150 mg IV-dos av [¹⁴C]-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

Farmakokinetiken hos barn har inte utvärderats.

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 vid RHD. En oidentifierad huvudmetabolit (M27) var närvarande i human plasma (se avsnitt 5.2). Exponering för M27 hos rhesusapor och råttor är okänd. Därför ger studier på djur kanske inte någon information om potentiella risker som associeras med denna metabolit.

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 den rekommenderade mänskliga dosen (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 den rekommenderade mänskliga dosen (RHD).

Det är okänt om den aktiva nukleosidanalogen trifosfat GS-443902 och den oidentifierade huvudmetaboliten hos människor (M27) bildas i råttor och kaniner. Studier om reproduktiv toxicitet ger därför kanske inte någon information om potentiella risker som associeras med dessa metaboliter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sulfobutylbetadexnatrium
Saltsyra (för att justera pH-värdet)
Natriumhydroxid (för att justera pH-värdet)
Vatten för injektionsvätskor

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

1 år

Beredd och utspädd infusionsvätska, lösning

Förvara utspädd remdesivir infusionsvätska, lösning i upp till 4 timmar under 25 °C eller 24 timmar i kylskåp (2 °C - 8 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter 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 administrering. 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 ska 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

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 alltid att administrera intravenösa läkemedel omedelbart efter beredning när det är möjligt.

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

- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (20 °C till 25 °C).
- Kontrollera injektionsflaskan för att säkerställa att behållarens förslutning inte är skadad och att koncentratet för infusionslösning inte innehåller några partiklar.
- Använd tabell 5 för att bestämma volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) som ska dras upp ur infusionspåsen.

Tabell 5: Rekommenderade spädningsinstruktioner – remdesivir 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 remdesivir som krävs
200 mg (2 injektionsflaskor)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injektionsflaska)		20 ml	20 ml

- Dra upp och kassera den erforderliga volymen natriumklorid 9 mg/ml från påsen enligt tabell 5 med en spruta och nål i lämplig storlek.
- Dra upp den erforderliga volymen remdesivir-koncentrat till infusionsvätska från remdesivir-injektionsflaskan med en spruta i lämplig storlek enligt tabell 5.
 - Dra tillbaka sprutans kolvstång för att fylla sprutan med cirka 10 ml luft.
 - Injicera luften i remdesivir-injektionsflaskan ovanför lösningens nivå.
 - Vänd injektionsflaskan och dra upp den erforderliga volymen remdesivir-koncentrat till infusionsvätska i sprutan. Det behövs mer kraft för att dra upp de sista 5 ml av lösningen.
- Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i injektionsflaskan med remdesivir.
- Överför den nödvändiga volymen remdesivir-koncentrat till infusionsvätska till infusionspåsen.
- Vänd försiktigt påsen upp och ner 20 gånger så att lösningen blandas i påsen. Skaka inte.
- Den beredda, spädda infusionsvätskan är stabil i 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) och 24 timmar i kylskåp vid 2 °C till 8 °C.

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/1/20/1459/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03 juli 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼ 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 ungdomar (12 år och äldre och som väger minst 40 kg) med lunginflammation som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Användning av remdesivir är begränsad till sjukvårdsanläggningar där patienter kan övervakas noggrant (se avsnitt 4.4.).

Dosering

Den rekommenderade dosen remdesivir för patienter som är 12 år och äldre och väger minst 40 kg är:

- Dag 1 – en initialdos på 200 mg remdesivir ges som intravenös infusion
- Dag 2 och därefter – 100 mg ges en gång om dagen som intravenös infusion.

Den totala behandlingstiden ska vara minst 5 dagar och inte mer än 10 dagar.

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 ≥ 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 under 12 år och som väger < 40 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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 1: Rekommenderad infusionshastighet - för rekonstituerat och utspädd remdesivir-pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

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. 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 prövningar 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) ≥ 5 gånger den övre normalgränsen vid baslinjen.
- Behandling med remdesivir ska avbrytas hos patienter som utvecklar:
 - ALAT ≥ 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.

Hjälpämnen

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

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

Samtidig administrering av remdesivir och klorokininfosfat 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, 5.1)

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 som har observerats *in vitro*, rekommenderas inte samtidig användning av remdesivir med klorokininfosfat eller hydroxiklorokininfosfat.

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 från användning av remdesivir hos gravida kvinnor. Studier på djur är otillräckliga vad gäller reproduktiv toxicitet (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 bröstmjolk 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 hanrättor hade behandling med remdesivir ingen effekt på parning eller fertilitet. Hos honrättor 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 2 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 $< 1/1000$).

Tabell 2: Tabell över biverkningar

Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta	överkänslighet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	illamående
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mycket vanliga	förhöjda transaminaser
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	utslag
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Sällsynta	infusionsrelaterad reaktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda transaminaser

I studier med friska frivilliga var ökning 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), var förekomstfrekvensen av icke allvarliga biverkningar av grad ≥ 3 , i form av ökade aminotransferashalter såsom ALAT, ASAT eller både och, 4 % hos de patienter som fick remdesivir, jämfört med 6 % hos de 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 ($\geq 1,25 \times$ övre gräns för normala värden (ULN)) av onormala laboratorievärden med förhöjda ASAT-värden och förhöjda ALAT-värden hos 40 % respektive 42 % av patienter som fick remdesivir. Grad ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) 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 ≥ 3 onormala laboratorievärden med ökad ASAT och ökad ALAT inträffade hos 2 % respektive 3 % av patienter som fick remdesivir och hos 6 % respektive 7 % av de som fick standardvård.

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, andra antivirala medel, ATC-kod: **ännu inte tilldelad**

Verkningsmekanism

Remdesivir är ett adenosin/nukleotid läkemedel 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 införlivas i begynnande RNA-kedjor av SARS-CoV-2-RNA-beroende RNA-polymeras, vilket resulterar i försenad kedjeavslutning under replikeringen av virus-RNA.

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 % (EG₅₀) av 9,9 nM efter 48 timmars behandling. EC₅₀-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 EC₅₀-värden observerades med ökade koncentrationer av klorokinfosfat. Ökade koncentrationer av klorokinfosfat minskade bildandet av remdesivirtrifosfat i normala humana bronkiala epitelceller.

Resistens

Vid resistensprofileringen för remdesivir vid cellodling med användning av ett coronavirus som förekommer hos råtta, ett mushepatitvirus, identifierades 2 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 vid cellodling och svagare SARS-CoV-patogenes i en musmodell.

Utvecklingen av SARS-CoV-2-resistens mot remdesivir vid cellodling har hittills inte bedömts. Det finns inga kliniska data om utvecklingen av SARS-CoV-2-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 1 063 inlagda patienter: 120 (11,3 %) patienter med mild/måttlig sjukdom (definierad som SpO₂ >94 % och andningsfrekvens <24 andetag/min utan extra syre); och 943 (88,7 %) patienter med svår sjukdom (definierade som SpO₂ ≤94 % i rumsluft eller andningsfrekvens ≥24 andetag/min och som kräver extra syrgas eller respiratorstöd. Patienterna stratifierades efter sjukdomens svårighetsgrad vid registreringen och randomiserades i förhållandet 1:1 till att få remdesivir (n = 541) eller placebo (n = 522), 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 (49,6 %), fetma (37,0 %), diabetes mellitus, typ 2 (29,7 %), kranskärslsjukdom (11,6 %).

Cirka 33 % (180/541) av patienterna fick 10 dagars behandling med remdesivir.

Den primära kliniska slutpunkten var tid till återhämtning inom 28 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. I en analys som gjordes efter alla patienter hade följts i 14 dagar var mediantiden till tillfrisknande i den allmänna populationen 11 dagar i gruppen som fick remdesivir jämfört med 15 dagar i gruppen som fick placebo (återhämningsgrad 1,32; [95 % CI 1,12 till 1,55], $p < 0,001$). Resultatet varierade på ett betydande sätt mellan de två skikten. I skiktet med allvarlig sjukdom var tiden till återhämtning 12 dagar i gruppen som fick remdesivir och 18 dagar i gruppen som fick placebo (återhämningsgrad 1,37; 95 % CI: 1,15 till 1,63; Tabell 3). För mild till måttlig sjukdom fanns det ingen skillnad i tiden till återhämtning mellan de två grupperna (5 dagar för båda, remdesivir och placebo).

Tabell 3: Återhämningsresultat i skiktet med allvarlig sjukdom från NIAID ACTT-1

	Remdesivir (N=476)	Placebo (N=464)
Dagar till återhämtning		
Antal återhämtningar	282	227
Median (95 % CI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Återhämningsfrekvens (95 % CI) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Återhämningsgrad beräknad med hjälp den stratifierade Cox-modellen.
Återhämningsfrekvenser >1 indikerar nyttan av remdesivir

Det fanns ingen skillnad mellan effekten hos patienter som randomiserades under de första 10 dagarna efter symtomen uppträdde jämfört med de som hade haft symtom i mer än 10 dagar.

Den kliniska nyttan av remdesivir var tydligast hos patienter som fick syrgas, dock inte de som fick ventilation, på dag 1 (återhämningsfrekvens 1,47 [95 % CI 1,17–1,84]). För patienter som fick mekanisk ventilation eller ECMO på Dag 1 observerades ingen skillnad till återhämningsgraden mellan behandlingsgrupperna (0,95 [95 % CI 0,64 till 1,42]).

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 4.

Tabell 4: Resultat av 29-dagars mortalitet på en ordinalskala^a vid baslinjen—NIAID ACTT-1-studie

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

ECMO = extrakorporal membransyrsättning

^a Inte en förspecificerad analys.

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

QT

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

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Pediatrik population

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 bundet till humana plasmaproteiner till ungefär 88 %. Proteinbindning av GS-441524 var låg (2 % bunden) i human plasma. Efter en enda 150 mg dos av [¹⁴C]-remdesivir hos friska individer var förhållandet mellan blod och plasma av ¹⁴C-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. Den humana massbalansstudien indikerar även förekomsten av en tidigare oidentifierad huvudmetabolit (M27) i plasma.

Eliminering

Efter en enda 150 mg IV-dos av [¹⁴C]-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

Farmakokinetiken hos barn har inte utvärderats.

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 vid RHD. En oidentifierad huvudmetabolit (M27) var närvarande i human plasma (se avsnitt 5.2). Exponering för M27 hos rhesusapor och råttor är okänd. Därför ger studier på djur kanske inte någon information om potentiella risker som associeras med denna metabolit.

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 den rekommenderade mänskliga dosen (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 den rekommenderade mänskliga dosen (RHD).

Det är okänt om den aktiva nukleosidanalogen trifosfat GS-443902 och den oidentifierade huvudmetaboliten hos människor (M27) bildas i råttor och kaniner. Studier om reproduktiv toxicitet ger därför kanske inte någon information om potentiella risker som associeras med dessa metaboliter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller administreras samtidigt som andra läkemedel i samma infusionslang 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 4 timmar under 25 °C eller 24 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.
- 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 bakteriestatiska medel, måste aseptisk teknik användas för beredning av den slutliga parenterala lösningen. Det rekommenderas alltid att administrera intravenösa läkemedel omedelbart efter beredning när det är möjligt.

- Använd tabell 5 för att bestämma volymen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätska som ska dras upp ur infusionspåsen.

Tabell 5: 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 5 med en spruta och nål i lämplig storlek.
- Dra upp den erforderliga volymen rekonstituerat remdesivir pulver till koncentrat till infusionsvätska med en lämplig injektionsspruta enligt tabell 5. Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i injektionsflaskan med remdesivir.
- Överför den nödvändiga volymen rekonstituerat remdesivir pulver till koncentrat till infusionsvätska 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 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 24 timmar i kylskåp vid 2 °C till 8 °C (inklusive tiden innan spädning till intravenös infusionsvätska).

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

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**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14 a (4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att förbättra strategin för kontroll av föroreningar, minska risken för föroreningar och säkerställa omfattande kontroller under produktens livscykel ska MAH, enligt överenskommelse, omdefiniera råmaterialen för syntes av den aktiva substansen, uppdatera all dokumentation i enlighet med detta och implementera de omdefinierade råmaterialen. Motsvarande ansökan om ändring måste skickas in senast i november 2020.	Juni 2021
För att kunna bekräfta effektivitet och säkerhet av remdesivir, bör MAH skicka in den slutliga kliniska studierapporten (CSR) för studien CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1).	December 2020
För att kunna bekräfta effektivitet och säkerhet av remdesivir, bör MAH skicka in den slutliga kliniska studierapporten för Del A (Dag 28) av studien GS-US-540-5773.	December 2020
För att kunna bekräfta effektivitet och säkerhet av remdesivir, bör MAH skicka in den slutliga kliniska studierapporten för Del A (Dag 28) av studien GS-US-540-5774.	December 2020
För att kunna bekräfta säkerhetsprofilen av remdesivir, ska MAH i Modul 2.7.4 skicka en analys av alla tillgängliga säkerhetsdata från de kliniska prövningarna CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 och CO-US-540-5758 när dessa har slutförts, inklusive fallbeskrivningar, detaljerad information om biverkningar och exponeringsdata samt en analys av förekomst och försämring av biverkningar, allvarliga biverkningar och negativa läkemedelsreaktioner som associeras med ökad exponering.	December 2020

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG MED FLASKOR (KONCENTRAT FÖR LÖSNING FÖR INFUSION)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Veklury 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
remdesivir

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till lösning för infusionsvätska
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

Förvaras i kylskåp.

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/1/20/1459/001

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT (KONCENTRAT FÖR LÖSNING FÖR INFUSION)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Veklury 100 mg sterilt koncentrat
remdesivir
För i.v. användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 ml
(5 mg/ml)

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

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

1. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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

**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 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.

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 till personer med COVID-19. Det är lämpligt för vuxna och ungdomar (över 12 år som väger 40 kg eller mer). Det kommer endast att ges till patienter som har lunginflammation och behöver syrgasbehandling för att få hjälp med att andas, men som inte behandlas med artificiell ventilation (där mekaniska hjälpmedel används för att stödja eller ersätta spontan andning).

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 har fått 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.

Reaktioner efter infusionen

Veklury kan orsaka allergiska reaktioner eller reaktioner efter infusionen. 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
- Svettning
- Frossa

→ **Berätta för din läkare** om du får några av dessa tecken eller 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 vårdgivarens instruktioner. Dessa prover tas för att kontrollera om du får njur- eller leverproblem. Veklury-behandlingen kommer att avbrytas om dina njurar eller din lever visar tecken på skada under behandlingen. Se *Eventuella biverkningar* nedan.

Barn och ungdomar

Veklury ska inte ges till barn under 12 år eller de som väger mindre än 40 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 remdesivir.

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.

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

Veklury kan användas med dexametason.

Det är ännu inte känt om Veklury påverkar andra läkemedel eller påverkas av dem. Sjukvårdspersonal kommer att övervaka dig avseende tecken på om olika läkemedel påverkar varandra.

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 uppväger 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 6 g sulfobutylbetadexnatrium i varje 100 mg Veklury-dos (12 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 varar i 30 till 120 minuter, en gång om dagen. Du övervakas noggrant under din behandling.

Rekommenderad dos är:

- en startdos på 200 mg dag 1
- därefter dagliga doser på 100 mg med start dag 2.

Du kommer att få Veklury varje dag i **minst 5 dagar**. Din läkare kan förlänga behandlingen upp till sammanlagt 10 dagar.

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.

Mycket vanliga biverkningar

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

- Blodprover kan visa förhöjda värden av vissa leverenzymmer, så kallade transaminaser.

Vanliga biverkningar

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

- Huvudvärk
- Illamående
- Utslag

Sällsynta biverkningar

(dessa kan förekomma hos upp till 1 av 1000 patienter)

- Allergiska reaktioner eller reaktioner efter infusionen. 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

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

- **Före användning** ska öppnad koncentrerad lösning med Veklury förvaras i ett kylskåp tills den dagen det behövs. Innan den koncentrerade lösningen späds ut, ska den värmas upp till rumstemperatur.
- **Efter spädning** ska Veklury användas omedelbart. Vid behov kan påsar med spädd lösning förvaras i upp till 4 timmar vid rumstemperaturer upp till 25 °C, eller i upp till 24 timmar i kylskåp. Tiden mellan spädning och administrering får inte vara längre än 24 timmar.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel om du ser partiklar i injektionsflaskan eller om lösningen inte är färglös till gul.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Veklury 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till gul, vattenbaserad koncentrerad lösning, som ska spädas ut i natriumkloridlösning 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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

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 Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast.

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) 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 koncentrat till infusionsvätska, lösning remdesivir

Varje injektionsflaska för engångsbruk innehåller 100 mg remdesivir (5 mg/ml) som ett klart, färglöst till gult, vattenbaserat koncentrat för spädning.

Sammanfattning av läkemedelsbehandlingen

Veklury är avsett för vuxna och tonåringar (12 år och äldre och som väger 40 kg eller mer) med lunginflammation, som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart).

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

Den rekommenderade dosen är:

- en startdos på 200 mg dag 1
- underhållsdoser på 100 mg en gång dagligen med start dag 2.

Den rekommenderade behandlingen är:

- en infusion **varje dag i minst 5 dagar**. Behandling kan förlängas till sammanlagt 10 dagar.

Den koncentrerade lösningen måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) under aseptiska förhållanden. Administrera den spädda lösningen omedelbart.

Alla patienter måste få sin leverfunktion och njurfunktion kontrollerade innan behandlingen påbörjas och därefter vid behov under behandlingen. Serumkemi, hematologi, ALAT, ASAT, bilirubin och alkaliskt fosfat måste kontrolleras när det är kliniskt lämpligt.

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

Späd koncentratet med natriumkloridlösning

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

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

- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (20 °C till 25 °C).
- Kontrollera injektionsflaskan för att säkerställa att behållarens förslutning inte är skadad och att koncentratet för infusionslösning inte innehåller några partiklar.
- Använd tabell 1 för att bestämma volymen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) som ska dras upp ur infusionspåsen.

Tabell 1: Spädningsinstruktioner

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

- Dra med en spruta och nål i lämplig storlek upp erforderlig volym natriumkloridlösning ur infusionspåsen och kassera. Se Tabell 1.
- Dra tillbaka sprutans kolvstång för att fylla sprutan med cirka 10 ml luft.
- Injicera luften i Veklury-injektionsflaskan ovanför lösningens nivå.
- Vänd injektionsflaskan och dra upp den erforderliga volymen Veklury från injektionsflaskan i sprutan. Se Tabell 1. Det behövs mer kraft för att dra upp de sista 5 ml.
- Överför den koncentrerade lösningen 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 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C), från det att lösningen späts.
- Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i Veklury-injektionsflaskan.

Administrera infusionen

- Administrera den spädda lösningen under 30 till 120 minuter med den hastighet som beskrivs i tabell 2.
- 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.

Tabell 2: Infusionshastighet

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

Övervaka och rapportera biverkningar

- Övervaka patienten avseende biverkningar under och efter infusionen.
- Rapportera biverkningar via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

Förvara Veklury säkert

- **Före användning** ska Veklury-injektionsflaskorna förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) tills de behövs. Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskorna/kartongerna efter EXP.
- Veklury-koncentrat är en klar, färglös till gul, vattenbaserad koncentrerad lösning.
- **Före spädning** ska Veklury-injektionsflaskorna värmas upp till rumstemperatur (20 °C till 25 °C).
- **Efter spädning** ska Veklury administreras omedelbart. Vid behov kan påsar med spädd lösning förvaras i upp till 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C), eller i upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C). Tiden mellan spädning och administrering får inte överstiga 24 timmar.

Oanvänd koncentrerad Veklury-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

Denna bipacksedel ändrades senast.

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.

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 till personer med COVID-19. Det är lämpligt för vuxna och ungdomar (över 12 år som väger 40 kg eller mer). Det kommer endast att ges till patienter som har lunginflammation och behöver syrgasbehandling för att få hjälp med att andas, men som inte behandlas med artificiell ventilation (där mekaniska hjälpmedel används för att stödja eller ersätta spontan andning).

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 har fått 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.

Reaktioner efter infusionen

Veklury kan orsaka allergiska reaktioner eller reaktioner efter infusionen. 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
- Svettning
- Frossa

→ **Berätta för din läkare** om du får några av dessa tecken eller 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 vårdgivarens instruktioner. Dessa prover tas för att kontrollera om du får njur- eller leverproblem. Veklury-behandlingen kommer att avbrytas om dina njurar eller din lever visar tecken på skada under behandlingen. Se *Eventuella biverkningar* nedan.

Barn och ungdomar

Veklury ska inte ges till barn under 12 år eller de som väger mindre än 40 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 remdesivir.

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.

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

Veklury kan användas med dexametason.

Det är ännu inte känt om Veklury påverkar andra läkemedel eller påverkas av dem. Sjukvårdspersonal kommer att övervaka dig avseende tecken på om olika läkemedel påverkar varandra.

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 sulfobutylbetadexnatrium 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 varar i 30 till 120 minuter, en gång om dagen. Du övervakas noggrant under din behandling.

Rekommenderad dos är:

- en startdos på 200 mg dag 1
- därefter dagliga doser på 100 mg med start dag 2.

Du kommer att få Veklury varje dag i **minst 5 dagar**. Din läkare kan förlänga behandlingen upp till sammanlagt 10 dagar.

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.

Mycket vanliga biverkningar

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

- Blodprover kan visa förhöjda värden av vissa leverenzymmer, så kallade transaminaser.

Vanliga biverkningar

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

- Huvudvärk
- Illamående
- Utslag

Sällsynta biverkningar

(dessa kan förekomma hos upp till 1 av 1000 patienter)

- Allergiska reaktioner eller reaktioner efter infusionen. 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
- Svettning
- Frossa

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

- **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 4 timmar vid rumstemperaturer upp till 25 °C, eller i upp till 24 timmar i kylskåp. Tiden mellan spädning och administrering får inte vara längre än 24 timmar.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

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 Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast.

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) 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 är avsett för vuxna och tonåringar (12 år och äldre och som väger 40 kg eller mer) med lunginflammation, som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart).

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

Den rekommenderade dosen är:

- en startdos på 200 mg dag 1
- underhållsdoser på 100 mg en gång dagligen med start dag 2.

Den rekommenderade behandlingen är:

- en infusion **varje dag i minst 5 dagar**. Behandling kan förlängas till sammanlagt 10 dagar.

Pulvret måste rekonstitueras med 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 och njurfunktion kontrollerade innan behandlingen påbörjas och därefter vid behov under behandlingen. Serumkemi, hematologi, ALAT, ASAT, bilirubin och alkaliskt fosfat måste kontrolleras när det är kliniskt lämpligt.

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.
- 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.

Använd tabell 1 för att bestämma hur mycket natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) som ska dras upp från infusionspåsen.

Tabell 1: Spädningsinstruktioner

Dos	Storlek på infusionspåsen som ska användas	Hur mycket natriumkloridlösning som ska dras ur infusionspåsen och kasseras	Volym av rekonstituerat Veklury
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.

- Dra med en spruta och nål i lämplig storlek upp erforderlig volym natriumkloridlösning ur infusionspåsen och kassera. Se Tabell 1.
- Dra upp den erforderliga volymen rekonstituerat Veklury från injektionsflaskan med en spruta med lämplig storlek. Se Tabell 1.
- 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 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C), från det att pulvret har rekonstituerats.

Administrera infusionen

- Administrera den spädda lösningen under 30 till 120 minuter med den hastighet som beskrivs i tabell 2.
- 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.

Tabell 2: Infusionshastighet

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

Övervaka och rapportera biverkningar

- Övervaka patienten avseende biverkningar under och efter infusionen.
- Rapportera biverkningar 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 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C), eller i upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C). Tiden mellan spädning och administrering får inte överstiga 24 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

Denna bipacksedel ändrades senast.