

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Veklury är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och pediatrika patienter (som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg):

- med lunginflammation som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan icke-invasiv ventilation vid behandlingsstart)
- som inte behöver syrgastillskott och som löper risk att utveckla svår COVID-19 (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Dosering

Tabell 1: Rekommenderad dos för vuxna och pediatrika patienter

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

Tabell 2: Behandlingstid

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

Särskilda populationer*Äldre*

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av remdesivir krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive de som behandlas med dialys. Säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt njurfunktion och terminal njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*) är dock begränsade (se avsnitt 4.4) och baseras på en behandlingstid på fem dagar. Tidpunkten för administrering av remdesivir är utan hänsyn till dialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av remdesivir krävs för patienter med lindrigt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B, C) (se avsnitt 5.2). Säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion är dock begränsade och baseras endast på en administrering av en engångsdos på 100 mg.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av remdesivir för barn som är yngre än 4 veckor och som väger mindre än 3 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Immunkomprometterad population

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

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 rekonstitution och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

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

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Infusionshastigheten kan justeras, baserat på den totala volymen som ska infunderas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet inklusive infusionsrelaterade anafylaktiska reaktioner

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

Nedsatt njurfunktion

Som kliniskt lämpligt ska patienternas eGFR bestämmas innan behandling med remdesivir inleds och under tiden som behandlingen pågår. De säkerhetsdata från patienter med gravt nedsatt njurfunktion och ESRD som rapporterades under studien GS-US-540-5912 var jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för remdesivir. Det finns dock begränsad mängd data i denna patientpopulation. Med hänsyn till den signifikant högre exponeringen för metaboliten GS-441524 bör patienter med gravt nedsatt njurfunktion och ESRD därför övervakas noga avseende biverkningar under behandling med remdesivir (se avsnitt 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 och 5.1)

Immunkomprometterade patienter

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 212 mg natrium per 100 mg, motsvarande 10,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

På grund av antagonism observerad *in vitro*, rekommenderas inte samtidig användning av remdesivir med klorokinfosfat eller hydroxiklorokinsulfat.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på remdesivir

In vitro är remdesivir ett substrat för esteras i plasma och vävnad, det läkemedelsmetaboliserande enzymet CYP3A4 och är ett substrat för organiska anjontransporterande polypeptider 1B1 (OATP1B1) och P-glykoprotein (P-gp)-transportörer. GS-704277 (en remdesivirmetabolit) är ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3.

En läkemedelsinteraktionsstudie har utförts med remdesivir. I tabell 5 sammanfattas de farmakokinetiska effekterna av de studerade läkemedlen på remdesivir och metaboliterna GS-704277 och GS-441524.

Tabell 5: Andra läkemedels effekt på remdesivir och metaboliterna GS-704277 och GS-441524

Samadministrerat läkemedel Dos (mg)	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendation gällande samadministrering
Cyklosporin 400 engångsdos	remdesivir: $C_{\max}$ ↑49 % $AUC_{\inf}$ ↑89 % GS-704277: $C_{\max}$ ↑151 % $AUC_{\inf}$ ↑197 % GS-441524: $C_{\max}$ ↑17 % $AUC_{\inf}$ ↔ Inga interaktioner förväntas när remdesivir samadministreras med hämmare av OATP1B1/1B3 och/eller P-gp.	Ingen dosjustering av remdesivir krävs när det samadministreras med hämmare av OATP1B1 och OATP1B3.
Karbamazepin 300 två gånger dagligen	remdesivir: $C_{\max}$ ↓13 % $AUC_{\inf}$ ↓8 % GS-704277: $C_{\max}$ ↔ $AUC_{\inf}$ ↔ GS-441524: $C_{\max}$ ↔ $AUC_{\inf}$ ↓17 % Inga interaktioner förväntas när remdesivir samadministreras med starka CYP3A4-inducerare eller CYP3A4-hämmare.	Ingen dosjustering av remdesivir krävs när det samadministreras med starka CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare.

OBS! Interaktionsstudien är utförd på friska frivilliga forskningspersoner.

Effekter av remdesivir på andra läkemedel

Remdesivir är ingen kliniskt relevant hämmare av CYP3A4, OATP1B1 och OATP1B3. *In vitro* är remdesivir en hämmare av UGT1A1, MATE1, OAT3 och OCT1; inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas dock mellan remdesivir och substrat av dessa enzymer eller transportörer.

Remdesivir är ingen kliniskt relevant inducerare av CYP3A4. Remdesivir inducerade CYP1A2 *in vitro*; dock förväntas ingen kliniskt signifikant läkemedelsinteraktion mellan remdesivir och CYP1A2-substrat.

Det har utförts läkemedelsinteraktionsstudier med remdesivir. I tabell 6 sammanfattas effekten av remdesivir på farmakokinetiken för de läkemedel som studerades.

Tabell 6: Effekten av remdesivir på andra läkemedel

Samadministrerat läkemedel dos (mg)	Remdesivir dos (mg)	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendation gällande samadministrering
Midazolam 2,5 engångsdos	200 engångsdos	$C_{\max}$ ↑29 % ^a $AUC_{\inf}$ ↑20 % ^a Ingen hämning förväntas när remdesivir samadministreras med substrat av CYP3A	Ingen dosjustering av remdesivir krävs när det samadministreras med substrat av CYP3A
Midazolam 2,5 engångsdos	200 engångsdos följt av 100 en gång om dagen (10 doser) ^b	$C_{\max}$ ↑45 % ^c $AUC_{\inf}$ ↑30 % ^c Ingen induktion förväntas när remdesivir samadministreras med substrat av CYP3A	
Pitavastatin 2 engångsdos	200 engångsdos	$C_{\max}$ ↑5 % ^a $AUC_{\inf}$ ↑17 % ^a Ingen hämning förväntas när remdesivir samadministreras med substrat av OATP1B1/OATP1B3	Ingen dosjustering av remdesivir krävs när det samadministreras med substrat av OATP1B1/OATP1B3

OBS! Interaktionsstudien är utförd på friska frivilliga forskningspersoner.

a. Ingen effekt = 1,00 (0,80–1,25).

b. Midazolam administreras med sista dosen av remdesivir.

c. Ingen effekt = 1,00 (0,70–1,43).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av remdesivir hos gravida kvinnor (mindre än 300 graviditeter). De flesta exponeringarna förekom under graviditetens andra eller tredje trimester eller under en okänd trimester och tillgängliga data visar inte på någon risk.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid exponering för remdesivirs huvudsakliga metabolit som låg omkring terapeutiska exponeringar för människa (se avsnitt 5.3).

På grund av mycket begränsad erfarenhet bör remdesivir inte användas under första trimestern av graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med det. Användning under andra och tredje trimestern kan övervägas.

För fertila kvinnor ska användning av effektiva preventivmedel under behandlingen övervägas.

Amning

Remdesivir och dess främsta metabolit utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölks efter intravenös administrering. På grund av de små mängder som överförs till bröstmjölks och eftersom den perorala biotillgängligheten är låg förväntas inga kliniska effekter på barnet.

Då den kliniska erfarenheten är begränsad ska beslut om amning under behandlingen fattas efter noggrann, individbaserad bedömning av nytta-riskförhållandet.

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

Tabell 7: Tabell över biverkningar

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda transaminaser

I studier med friska frivilliga var ökningar av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller båda, hos patienter som fick remdesivir 1,25 till 2,5 gånger den övre normalgränsen (ULN) (10 %) eller 2,5 till 5 gånger ULN (4 %). I kliniska studier av patienter med COVID-19 var förekomsten av förhöjda transaminasvärden liknande hos patienter behandlade med remdesivir jämfört med placebo eller standardvård.

Förlängd protrombintid

I en klinisk studie (NIAID ACTT-1) med patienter med COVID-19 var förekomsten av förlängd protrombintid eller INR (överbärande mindre än 2 gånger ULN) högre hos patienter som fick remdesivir jämfört med placebo. Ingen skillnad observerades i förekomsten av blödning mellan de två grupperna.

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

I GS-US-540-5912-studien fick 163 patienter inlagda på sjukhus med bekräftad COVID-19 och akut njurskada, kronisk njursjukdom eller ESRD på hemodialys remdesivir i upp till 5 dagar (se avsnitt 4.4 och 5.2). Säkerhetsdata för dessa patienter var jämförbara med remdesivirs kända säkerhetsprofil. I samma studie var incidensen av ökad protrombintid eller INR högre hos patienter som behandlades med remdesivir jämfört med placebo; ingen skillnad observerades i incidensen av blödningshändelser mellan de två grupperna (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering med remdesivir bör bestå av allmänna stödåtgärder inklusive övervakning av vitalparametrar samt observation av patientens kliniska status. Det finns inget specifikt motgift mot överdosering med remdesivir. I en klinisk farmakologisk studie administrerades remdesivir 600 mg som en engångsdos under 30 minuter, motsvarande 3 gånger den terapeutiska laddningsdosen på 200 mg, till 60 friska försökspersoner. Illamående och/eller kräkningar (grad 1-2) rapporterades hos 33 (55 %) försökspersoner. En försöksperson (2 %) hade förhöjt ASAT och ALAT (grad 4) utan förhöjt bilirubin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Antiviral aktivitet

Remdesivir uppvisade aktivitet *in vitro* mot ett kliniskt isolat av SARS-CoV-2 i primära humana epitelceller i luftvägarna med en effektiv koncentration 50 % (EC₅₀) av 9,9 nM efter 48 timmars behandling. Remdesivir hämmade replikeringen av SARS-CoV-2 i de kontinuerliga mänskliga lungepitelcellinjerna Calu-3 och A549-hACE2 med EC₅₀-värden på 280 nM efter 72 timmars

behandling respektive 115 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 A549-hACE2-, HEp-2- och normala humana bronkiala epitelceller.

Baserat på *in vitro*-tester behöll remdesivir en likartad antiviral aktivitet (förändringsvärden av EC₅₀ under cutoff-värdet för känslighet *in vitro* som är 2,8-faldigt) mot kliniska isolat av SARS-CoV-2-varianter jämfört med tidigare isolat av SARS-CoV-2 (linje A), inklusive varianterna alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), epsilon (B.1.429), zeta (P.2), iota (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37) och omicron varianter (inklusive B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.2.86, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, EG.5.1.4, FL.22, HK.3, HV.1, JN.1, XBB, XBB.1.5, XBB.1.5.72, XBB.1.16, XBB.2.3.2, XBC.1.6, och XBF). För dessa varianter var förändringsvärdena för EC₅₀ mellan 0,2- och 2,3-faldiga jämfört med tidigare isolat av SARS-CoV-2 (linje A). Med användning av SARS-CoV-2-replikonsystemet behöll remdesivir en likartad antiviral aktivitet (förändringsvärden av EC₅₀ under cutoff-värdet för känslighet *in vitro* som är 2,5-faldigt) mot Omicron-subvarianterna JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, LB.1 och XBB.1.9.2 jämfört med referensreplikonen av vildtyp (linje B).

Resistens

I cellodling

SARS-CoV-2-isolat med minskad känslighet för remdesivir har selekterats i cellkultur. I ett urval med GS-441524, modernukleosiden av remdesivir, uppstod viruspooler som uttryckte kombinationer av aminosyrasubstitutioner vid V166A, N198S, S759A, V792I, C799F och C799R i det virala RNA-beroende RNA-polymeraset som gav 2,7- upp till 10,4-faldiga förändringar av EC₅₀. Vid individuell introduktion i ett rekombinant virus av vildtyp genom platsriktad mutagenes observerades en 1,7- till 3,5-faldig minskning av känslighet för remdesivir. I ett andra urval med remdesivir med ett SARS-CoV-2-isolat innehållande substitutionen P323L i viruspolymeraset, uppstod en enda aminosyrasubstitution vid V166L. Rekombinanta virus med substitutioner vid enbart P323L eller P323L i kombination med V166L uppvisade en 1,3- respektive 1,5-faldig förändring i remdesivirkänslighet.

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

I kliniska prövningar

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

I studie GS-US-540-5773, bland 19 remdesivirbehandlade patienter med tillgängliga sekvenseringsdata vid baslinjen och postbaslinjen, observerades substitutioner i det RNA-beroende

RNA-polymeraset (nsp12) hos 4 patienter. Substitutionerna T76I, A526V, A554V och C697F associerades inte med resistens mot remdesivir ($\leq 1,45$ -faldig förändring i känslighet). Effekten av substitution E665K på känslighet för remdesivir kunde inte bestämmas på grund av brist på replikering.

I GS-US-540-9012-studien, bland 244 patienter med tillgängliga sekvenseringsdata vid baslinjen och postbaslinjen, var frekvensen av nya substitutioner i det virala RNA-beroende RNA-polymeraset likartad hos patienter som behandlades med remdesivir jämfört med placebo. Hos en patient som behandlades med remdesivir uppträdde en substitution i det RNA-beroende RNA-polymeraset (A376V), vilken var associerad med en minskning av remdesivir känslighet *in vitro* (12,6-faldig). Inga andra substitutioner i det RNA-beroende RNA-polymeraset eller andra proteiner i replikation-transkriptionskomplexet som observerades hos patienter som behandlats med remdesivir var associerade med resistens mot remdesivir.

I studie GS-US-540-5912 bland 60 patienter med sekvenseringsdata vid baslinjen och efter baslinjen tillgängliga, uppträdde substitutioner i det virala RNA-beroende RNA-polymeraset hos 8 patienter som behandlades med remdesivir. Hos 4 patienter som behandlades med remdesivir uppträdde substitutioner i det RNA-beroende RNA-polymeraset (M794I, C799F eller E136V) och de associerades med minskad mottaglighet för remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ -faldigt). Inga andra substitutioner i det RNA-beroende RNA-polymeraset som upptäcktes hos patienter som behandlades med remdesivir associerades med resistens mot remdesivir.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska prövningar med patienter med COVID-19

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

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning utvärderades remdesivir 200 mg en gång dagligen under 1 dag följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen i upp till 9 dagar (i upp till totalt 10 dagar med intravenöst administrerad läkemedelsbehandling) hos inlagda, vuxna patienter med COVID-19 som hade tecken på påverkan i de nedre luftvägarna. I studien ingick 1 062 inlagda patienter: 159 (15 %) patienter med mild/måttlig sjukdom (15 % i båda behandlingsgrupperna) och 903 (85 %) patienter med svår sjukdom (85 % i båda behandlingsgrupperna). Mild/måttlig sjukdom definierades som SpO₂ > 94 % och andningsfrekvens < 24 andetag/minut utan extra syrgas; svår sjukdom definierades som SpO₂ $\leq$ 94 % i rumsluft, en andningsfrekvens $\geq$ 24 andetag/min och som kräver extra syrgas eller konstgjord andning. Totalt 285 patienter (26,8 %) (n = 131 fick remdesivir) fick konstgjord andning/extrakorporeal membransyrsättning (ECMO). Patienterna stratifierades efter sjukdomens svårighetsgrad vid registreringen och randomiserades i förhållandet 1:1 till att få remdesivir (n = 541) eller placebo (n = 521), plus standardvård.

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

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

Den primära kliniska slutpunkten var tid till återhämtning inom 29 dagar efter randomisering, definierad som antingen utskrivna från sjukhus eller på sjukhus (med eller utan begränsningar till aktivitet och med eller utan krav för syrgas i hemmet) men utan behov av extra syre och inte längre behov av pågående medicinsk vård. Mediantiden till tillfrisknande var 10 dagar i gruppen som fick

remdesivir jämfört med 15 dagar i gruppen som fick placebo (återhämningsgrad 1,29; [95 % CI 1,12 till 1,49], $p < 0,001$).

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

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

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

29-dagarsmortaliteten i hela populationen var 11,6 % för gruppen med remdesivir mot 15,4 % för placebogruppen (riskkvot, 0,73; [95% CI 0,52 till 1,03]; $p = 0,07$). En post-hoc-analys av 29-dagars mortalitet på en ordinalskala rapporteras i Tabell 8.

Tabell 8: Resultat av 29-dagarsmortalitet 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 icke-invasiv mekanisk ventilation	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
29-dagarsmortalitet	4,1	12,8	21,8	20,6
Riskkvot^b (95 % CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Inte en förspecifierad analys.

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

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

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

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

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

En randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad, klinisk multicenterprövning för att utvärdera behandling med remdesivir i öppenvård hos 562 patienter, inklusive 8 ungdomar (från 12 års ålder och äldre och som väger minst 40 kg) med bekräftad COVID-19 och minst en riskfaktor för sjukdomsprogression till sjukhusinläggning. Riskfaktorer för sjukdomsprogression var: ålder ≥ 60 år,

kronisk lungsjukdom, hypertoni, kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, diabetes mellitus, fetma, tillstånd med nedsatt immunförsvar, kronisk lindrig eller måttligt svår njursjukdom, kronisk leversjukdom, aktuell cancer eller sickelcellssjukdom. Vaccinerade patienter uteslöts från studien.

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

Vid baslinjen var medelåldern 50 år (30 % av patienterna var 60 år eller äldre); 52 % var män, 80 % var vita, 8 % var svarta, 2 % var asiatiska, 44 % var latinamerikanska; medianvärdet för BMI (Body Mass Index) var 30,7 kg/m². De vanligaste komorbiditeterna var diabetes mellitus (62 %), fetma (56 %) och hypertoni (48 %). Medianvärdet (Q1, Q3) för varaktigheten av symtomen före behandlingen var 5 (3,6) dagar; medianvärdet för virusmängd var 6,3 log₁₀ kopior/ml vid baslinjen. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var balanserat över behandlingsgrupperna med remdesivir och placebo. En explorativ post hoc-analys av frivilliga biomarkörprover visade att 14,8 % av patienterna var serologiskt positiva vid baslinjen och 37,7 % var serologiskt negativa (47,5 % samtyckte inte till den frivilliga biomarkörinsamlingen).

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

Studie GS-US-540-5912 hos patienter med COVID-19 och nedsatt njurfunktion

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (studie GS-US-540-5912) utvärderade remdesivir 200 mg en gång dagligen i 1 dag följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen i 4 dagar (totalt upp till 5 dagars intravenöst administrerad behandling) hos 243 vuxna patienter inlagda på sjukhus med bekräftad COVID-19 och nedsatt njurfunktion. Prövningen inkluderade 90 patienter (37 %) med akut njurskada (definierat som en 50 % ökning i serumkreatinin inom en 48-timmarsperiod som vidhölls i ≥ 6 timmar trots stödjande behandling), 64 patienter (26 %) med kronisk njursjukdom (eGFR < 30 ml/minut) och 89 patienter (37 %) med ESRD (eGFR < 15 ml/minut) som kräver hemodialys. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1, stratifierade enligt ESRD, behov av syrgas med högt flöde och region (USA jmf. utanför USA) till att få remdesivir (n = 163) eller placebo (n = 80) plus standardvård.

Genomsnittlig ålder vid baslinjen var 69 år (62 % av patienterna var 65 år eller äldre), 57 % av patienterna var män, 67 % var vita, 26 % var svarta och 3 % var asiatiska. De vanligaste riskfaktorerna vid baslinjen var hypertoni (89 %), diabetes mellitus (79 %) och kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom (51 %). Fördelningen av riskfaktorer var liknande mellan de två behandlingsgrupperna. Totalt 45 patienter (19 %) fick syrgas med högt flöde, 144 (59 %) behandlades med syrgas med lågt flöde och 54 (22 %) fick rumsluft vid baslinjen. Inga patienter fick invasiv mekanisk ventilering (IMV). Totalt 182 patienter (75 %) fick inte njurersättningsterapi och 31 patienter (13 %) hade fått ett COVID-19 vaccin.

Studien stängdes i förtid på grund av genomförbarhetsproblem och var otillräckligt underbyggd för att bedöma primära (alla orsaker till död eller IMV vid dag 29) och sekundära effektmått på grund av lägre antal inskrivna än väntat.

QT

I en grundlig QT/QTc-studie där 60 friska försökspersoner doserades med 600 mg remdesivir som en engångsbehandling, sågs ingen effekt på QTc-intervallet.

Pediatrisk population

Studie GS-US-540-5823 är en enarmad, öppen studie med 58 patienter från födsel till under 18 år, där farmakokinetik och säkerhet för remdesivir hos 53 patienter som var minst 28 dagar gamla och som vägde minst 3 kg med COVID-19 utvärderades. Effektmåttarna var sekundära och analyserades deskriptivt och ska därför tolkas med försiktighet.

Nyfödda, barn och ungdomar (kohort 1–4 och 8) (n=53): Patienter som vägde ≥ 40 kg fick 200 mg remdesivir Dag 1 följt av remdesivir 100 mg en gång dagligen på efterföljande dagar (dvs. vuxendos). Patienter som vägde ≥ 3 kg till < 40 kg fick remdesivir 5 mg/kg på Dag 1 följt av remdesivir 2,5 mg/kg en gång dagligen på efterföljande dagar. Medianexponeringen (intervall) för remdesivir var 5 (1,10) dagar.

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

I kohort 1–4 och 8 var medianförändringen (Q1, Q3) från baslinjen i klinisk status (bedömd på en 7-gradig ordinalskala som sträcker sig från död [1 poäng] till utskrivning från sjukhus [7 poäng]) +2,0 (1,0; 4,0) poäng på Dag 10. Bland de som hade 5 poäng på ordinalskalan vid baslinjen var andelen med ≥ 2 poängs förbättring i klinisk status på Dag 10 75 % (39/52); mediantiden (Q1, Q3) till återhämtning var 7 (5, 16) dagar. Totalt 60 % av patienterna var utskrivna senast vid Dag 10. De flesta patienterna, 92 % (49/53), fick minst 1 annat samtidigt läkemedel än remdesivir för behandling av COVID-19, däribland immunmodulerande och antiinflammatoriska läkemedel. Tre patienter i dessa kohorter dog under studien.

Nyfödda samt för tidigt födda nyfödda och spädbarn (kohort 5–7) (n=5): Fullgångna nyfödda som var 14 till mindre än 28 dagar gamla och vägde minst 2,5 kg fick remdesivir 5 mg/kg dag 1 följt av remdesivir 2,5 mg/kg en gång dagligen de följande dagarna; fullgångna nyfödda som var mindre än 14 dagar gamla och vägde minst 2,5 kg vid födseln och för tidigt födda nyfödda och spädbarn som var mindre än 56 dagar gamla och vägde minst 1,5 kg vid födseln fick remdesivir 2,5 mg/kg dag 1 följt av remdesivir 1,25 mg/kg en gång dagligen de följande dagarna. Säkerhet och effekt fastställdes inte hos dessa patienter. Inga patienter avled i dessa kohorter i studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna av remdesivir har undersökts i friska frivilliga och patienter med COVID-19.

Absorption

De farmakokinetiska egenskaperna hos remdesivir och den dominerande cirkulerande metaboliten GS-441524 har utvärderats hos friska vuxna individer. Efter intravenös administrering av remdesivir med

vuxendosering, observerades en maximal plasmakoncentration vid slutet av infusionen, oavsett dosnivå, som minskade snabbt därefter med en halveringstid på cirka 1 timme. Maximal plasmakoncentration av GS-441524 observerades 1,5 till 2,0 timmar efter början av en 30 minuters infusion.

Distribution

Remdesivir är till ungefär 93 % bundet till humana plasmaproteiner (ex-vivo data) med fria fraktionsintervall från 6,4 % till 7,4 %. Bindningen är oberoende av läkemedelkoncentrationen i intervallet 1 till 10 µM utan evidens för mättnad av remdesivir-bindning. Efter en enda 150 mg dos av [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. I levern är det esteraterna karboxylesteras 1 och katepsin A som är ansvariga för 80 % respektive 10 % av remdesivirmetaboliseringen. Fosforamidatklyvning följt av fosforylering bildar det aktiva trifosfatet, GS-443902. Defosforylering av alla fosforylerade metaboliter kan resultera i bildandet av nukleosidmetabolit GS-441524 som i sig inte återfosforyleras på effektivt sätt. Decyanering av remdesivir och/eller dess metaboliter, följt av påföljande rhodanesmedierad konversion genererar tiocyanatanjon. Nivåerna av tiocyanat som detekterades efter administrering av 100 mg och 200 mg remdesivir visade sig vara signifikant under endogena nivåer i human plasma.

Eliminering

Efter en enda 150 mg IV-dos av [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.

Farmakokinetiken för remdesivir och metaboliter hos vuxna med COVID-19

Farmakokinetisk exponering för remdesivir och dess metaboliter hos vuxna med COVID-19 anges i tabell 9.

Tabell 9: PK- parametrar vid flera doser för remdesivir och metaboliterna (GS-441524 och GS-704277) efter intravenös administrering av remdesivir 100 mg till vuxna med COVID-19

Parametrar medelvärde ^b (KI 95 %)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	1650 (1570, 1730)	85,0 (78,8; 91,7)	128 (118, 139)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	983 (946, 1020)	1410 (1290, 1530)	229 (219, 241)
C _{tau} (ng/ml)	ND	38,8 (35,7; 42,2)	ND

KI = Konfidensintervall; ND = Ej påvisbart (Not detectable) (24 timmar efter administreringen)

a Populationsfarmakokinetiska uppskattningar för 30 minuters intravenös infusion av remdesivir för 3 dagar (studien GS-US-540-9012, n = 148).

b Uppskattade geometriska medelvärden

Andra särskilda populationer

Kön, etnicitet och ålder

Farmakokinetiska skillnader i exponering för remdesivir har utvärderats baserat på kön, etnicitet och ålder genom populationsfarmakokinetisk analys. Kön och etnicitet påverkade inte farmakokinetiken för remdesivir och dess metaboliter (GS-441524 och GS-704277). Farmakokinetisk exponering för metaboliten GS-441524 ökade måttligt hos COVID-19-patienter i åldern ≥ 60 år som var inlagda på sjukhus men ingen dosjustering behövs för dessa patienter.

Graviditet

I studien CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) var medelxponeringen (AUC_{tau} , C_{max} och C_{tau}) för remdesivir och dess metaboliter (GS-441524 och GS-704277) hos gravida fertila kvinnor jämförbar med den hos ej gravida fertila kvinnor.

Pediatrika patienter

Populationsfarmakokinetiska modeller för remdesivir och dess cirkulerande metaboliter (GS-704277 och GS-441524), utvecklade med hjälp av poolade data från studier på friska försökspersoner och på vuxna och pediatrika patienter med COVID-19, användes för att förutsäga farmakokinetiska exponeringar hos 50 pediatrika patienter i åldern ≥ 28 dagar till < 18 år och som vägde ≥ 3 kg (Studie GS-US-540-5823) (tabell 9). Geometrisk medelxponering (AUC_{tau} , C_{max} och C_{tau}) för patienter ≥ 28 dagar till < 18 år och som vägde ≥ 3 kg (kohort 1–4 och 8, $n=50$) vid de administrerade doserna var 1 % till 40 % högre för remdesivir, 26 % lägre till 4 % högre för GS-441524 och 13 % lägre till 95 % högre för GS-704277, jämfört med medelxponeringar hos vuxna inlagda patienter med COVID-19. Skillnaderna ansågs inte vara kliniskt relevanta. Plasmaexponeringen av hjälpämnet SBECD var i allmänhet liknande för alla pediatrika patienter vid de doser som administrerades i studien GS-US-540-5823 och var liknande jämfört med vuxna med normal njurfunktion, även om data är mycket begränsad.

Tabell 10: Beräknade farmakokinetiska parametrar^a vid steady state för remdesivir i plasma, GS-441524 och GS-704277 hos pediatrika och vuxna inlagda COVID-19-patienter

Parametrar medelvärde ^b	Pediatrika patienter					Vuxna inlagda patienter (N=289)
	Kohort 1	Kohort 8	Kohort 2	Kohort 3	Kohort 4	
	12 till <18 år och som vägde ≥ 40 kg (N=12)	<12 år och som vägde ≥ 40 kg (N=5)	28 dagar till <18 år och som vägde 20 till <40 kg (N=12)	28 dagar till <18 år och som vägde 12 till <20 kg (N=11)	28 dagar till <18 år och som vägde 3 till <12 kg (N=10)	
Remdesivir						
C_{max} (ng/ml)	2220	2440	2990	2570	2460	2160
AUC_{tau} (h•ng/ml)	1450	1430	1990	1940	1500	1420
GS-441524						
C_{max} (ng/ml)	85,3	96,5	106	105	120	116
AUC_{tau} (h•ng/ml)	1480	1460	1520	1530	1660	1930
C_{tau} (ng/ml)	44,1	42,3	44,5	44,3	47,8	55,3
GS-704277						
C_{max} (ng/ml)	163	219	367	223	267	188
AUC_{tau} (h•ng/ml)	390	351	574	390	390	400

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

b Beräknat geometriskt medelvärde.

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

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för remdesivir och dess metaboliter (GS-441524 och GS-704277) och hjälpämnet SBECD utvärderades hos friska försökspersoner, personer som hade lätt (eGFR 60-89 ml/minut), måttligt (eGFR 30-59 ml/minut), gravt (eGFR 15-29 ml/minut) nedsatt njurfunktion eller ESRD (eGFR < 15 ml/minut), på hemodialys eller inte på hemodialys, efter en enda dos på upp till 100 mg remdesivir (tabell 11), och i en fas 3-studie hos COVID-19-patienter med gravt minskad njurfunktion (eGFR < 30 ml/minut) som fick remdesivir 200 mg dag 1 följt av 100 mg från dag 2 till dag 5 (tabell 12).

Farmakokinetiska exponeringar för remdesivir påverkades inte av njurfunktion eller tidpunkt för administrering av remdesivir i samband med dialys. Exponeringar för GS-704277, GS-441524 och SBECD var upp till 2,8-faldigt, 7,9-faldigt respektive 20-faldigt högre hos de med nedsatt njurfunktion än de med normal njurfunktion, vilket inte anses vara kliniskt signifikant baserat på begränsad mängd tillgängliga säkerhetsuppgifter. Ingen dosjustering av remdesivir krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive dem som är på dialys.

Tabell 11: Statistisk jämförelse av farmakokinetiska parametrar^a för engångsdos av remdesivir och metaboliter (GS-441524 och GS-704277) mellan vuxna försökspersoner med minskad njurfunktion^b (lätt, måttligt, gravt nedsatt njurfunktion och ESRD) och vuxna försökspersoner^a med normal njurfunktion

GLSM-kvot ^c (90 %KI)	60-89 ml per minut n = 10	30-59 ml per minut n = 10	15-29 ml per minut n = 10	< 15 ml per minut		
				Före hemodialys n = 6	Efter hemodialys n = 6	Ingen dialys n = 3
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	96,0 (70,5; 131)	120 (101, 142)	97,1 (83,3; 113)	89,1 (67,1; 118)	113 (79,4; 160)	93,9 (65,4; 135)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	99,5 (75,3; 132)	122 (97,5; 152)	94 (83,0; 107)	79,6 (59,0; 108)	108 (71,5; 163)	88,9 (55,2; 143)
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	107 (90, 126)	144 (113, 185)	168 (128, 220)	227 (172, 299)	307 (221, 426)	300 (263, 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/ml)	119 (97, 147)	202 (157, 262)	326 (239, 446)	497 (365, 677)	622 (444, 871)	787 (649, 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	225 (120, 420)	183 (134, 249)	127 (96,1; 168)	143 (100, 205)	123 (83,6; 180)	176 (119, 261)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	139 (113, 171)	201 (148, 273)	178 (127, 249)	218 (161, 295)	206 (142, 297)	281 (179, 443)

KI = Konfidensintervall; GLSM = geometriska minstakvadratmedelvärden

- a Exponeringar utvärderades med hjälp av användning av icke-kompartimental analys från en särskild fas 1-njurfunktionsnedsättningsstudie GS-US-540-9015; engångsdoser upp till 100 mg administrerades; varje försöksperson med nedsatt njurfunktion hade en matchad försöksperson inskriven med normal njurfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), samma kön och liknande kroppsmasseindex (BMI (± 20 %) och ålder (± 10 år)) Försökspersoner med minskad njurfunktion och matchade vuxna försökspersoner med normal njurfunktion fick samma remdesivirdos
- b eGFR räknades med hjälp av ändring av kost vid njursjukdom-ekvationen (Modification of Diet in Renal Disease equation) och rapporterades i ml/min/1,73 m²
- c Kvoten räknades för jämförelsen av PK-parametrar för test (försökspersoner med nedsatt njurfunktion) mot referens (försökspersoner med normal njurfunktion)
- d AUC_{0-72h} för försökspersoner på hemodialys

Tabell 12: Farmakokinetiska parametrar^a för remdesivir och metaboliter (GS-441524 och GS-704277) efter intravenös administrering av remdesivir (200 mg dag 1 följt av 100 mg dagligen dag 2–5) till vuxna med COVID-19 och gravt minskad njurfunktion (eGFR < 30 ml/min /1,73 m²)

Parameter Genomsnittlig ^b (percentil, 5:e, 95:e)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (890, 4360)	349 (72,4; 818)	232 (61,9; 613)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1700 (1030, 2970)	7580 (1630, 18600)	919 (509, 1620)

a Populations-PK-uppskattningar för 30-minuters intravenös infusion av remdesivir i 5 dagar (studie GS-US-540-5912, n = 90).

b Geometrisk genomsnittsuppskattningar

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för remdesivir och dess metaboliter (GS-441524 och GS-704277) utvärderades hos friska försökspersoner och de med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C) efter en engångsdos på 100 mg remdesivir. Relativt till försökspersoner med normal leverfunktion var den genomsnittliga exponeringen (AUC_{inf}, C_{max}) för remdesivir och GS-704277 jämförbar vid måttligt nedsatt leverfunktion och upp till 2,4-faldigt högre vid gravt nedsatt leverfunktion; förhöjningen ansågs dock inte vara kliniskt signifikant.

Sjukhusinläggning

Farmakokinetisk exponering för remdesivir hos patienter inlagda på sjukhus med lunginflammation i samband med svår COVID-19, låg vanligen inom exponeringsintervallet hos patienter som inte är inlagda på sjukhus. Nivåerna av metaboliterna GS-704277 och GS-441524 var måttligt förhöjda.

Interaktioner

In vitro:

Remdesivir hämmade CYP3A4. Vid fysiologiskt relevanta koncentrationer (jämviktskoncentrationer), hämmade remdesivir eller dess metaboliter (GS-441524 och GS-704277) inte CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 2D6. Remdesivir är inte en tidsberoende hämmare av CYP450-enzymen.

Remdesivir inducerade CYP1A2 och potentiellt CYP3A4, men inte CYP2B6.

Data indikerar att varken remdesivir eller dess metaboliter GS-441524 och GS-704277 kliniskt relevant hämmade UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 eller 2B7. Remdesivir, men inte dess metaboliter, hämmade UGT1A1.

För GS-441524 och GS-704277 var UGT1A3 det enda enzymet för vilket metabolisering kunde upptäckas.

Remdesivir hämmade OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 och OATP1B3.

Vid fysiologiskt relevanta koncentrationer hämmade remdesivir och dess metaboliter inte P-gp och BCRP (se avsnitt 4.5).

In vivo:

Baserat på kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med remdesivir förväntas inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med substrat av CYP1A2, CYP3A4 (inklusive dexametason), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 och OATP1B3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

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

Karcinogenicitet

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

Mutagenes

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor

4 år

Beredd och utspädd infusionsvätska, lösning

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig glasflaska av typ I-glas, en elastomerförlutning 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 och stick in nålen i mitten av injektionsflaskans propp.
 - Kassera injektionsflaskan om ett vakuum inte drar det sterila vattnet för injektionsvätskor in i injektionsflaskan.
- Använd endast **sterilt vatten** för injektionsvätskor för beredning av remdesivir pulver.
- Skaka omedelbart injektionsflaskan i 30 sekunder.
- Låt innehållet i injektionsflaskan vila i 2 till 3 minuter. Detta ska resultera i en klar lösning.
- Om innehållet i injektionsflaskan inte är helt upplöst ska du skaka injektionsflaskan igen i 30 sekunder och låta innehållet vila i 2 till 3 minuter. Upprepa denna procedur vid behov tills innehållet i injektionsflaskan är helt upplöst.
- Kontrollera injektionsflaskan för att säkerställa att behållarens förslutning inte är skadad och att lösningen inte innehåller några partiklar.
- Ska spädas omedelbart efter beredning.

Spädning

Försiktighet ska vidtas för att förhindra oavsiktlig mikrobiell kontaminering. Eftersom detta läkemedel inte innehåller konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel, måste aseptisk teknik användas för

beredning av den slutliga parenterala lösningen. Det rekommenderas att administrera omedelbart efter beredning när det är möjligt.

Vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg)

- Använd tabell 13 för att bestämma volymen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektionsvätska som ska dras upp ur infusionspåsen.

Tabell 13: 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 13 med en spruta och nål i lämplig storlek.
- Dra upp den erforderliga volymen rekonstituerat remdesivir med en lämplig injektionsspruta enligt tabell 13. Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i injektionsflaskan med remdesivir.
- Överför den nödvändiga volymen rekonstituerat remdesivir till infusionspåsen.
- Vänd försiktigt påsen upp och ner 20 gånger så att lösningen blandas i påsen. Skaka inte.
- Den beredda, utspädda infusionsvätskan är stabil i 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 48 timmar i kylskåp vid (2 °C till 8 °C).

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

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

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1459/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03 juli 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 12 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED FLASKOR (PULVER TILL KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
remdesivir

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1459/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

5 mg/ml efter rekonstitution

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning remdesivir

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Veklury är och vad det används för

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

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

Veklury kommer att ges för att behandla COVID-19 hos vuxna och barn (som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg):

- som har lunginflammation och behöver extra syrgas för att få hjälp med att andas, men som inte behandlas med artificiell ventilation (där mekaniska hjälpmedel används för att komplettera eller ersätta spontan andning i början av behandlingen).
- som inte behöver extra syrgas för att få hjälp med att andas och som löper ökad risk att utveckla svår COVID-19.

2. Vad du behöver veta innan du får Veklury

Du får vanligtvis inte Veklury:

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Veklury:

- **om du har njurproblem.** Läkaren kan övervaka dig om du har njurproblem för att säkerställa din säkerhet.
- **om du har nedsatt immunförsvar.** Läkaren kan komma att övervaka dig mer noggrant om ditt immunförsvar är försvagat för att försäkra sig om att behandlingen har effekt.

Reaktioner efter infusionen

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

Frekvensen av anafylaktiska reaktioner kan inte beräknas från tillgängliga data.

Symtom kan inkludera:

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

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

Blodprover före och under behandlingen

Om du ordinerats Veklury kan blodprover komma att tas från dig innan behandlingen påbörjas.

Patienter som behandlas med Veklury kan komma att få blodprover tagna under sin behandling enligt sjukvårdspersonalens instruktioner. Dessa prover tas för att kontrollera om du får njurproblem.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Veklury

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

Ta inte klorokin eller hydroxiklorokin samtidigt som Veklury.

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

Graviditet och amning

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du är gravid eller om du kanske är gravid. Det finns inte tillräckligt med information för att säkerställa att Veklury är säkert att användas under första trimestern av graviditet. Veklury bör endast ges om de möjliga fördelarna med behandlingen överväger de eventuella riskerna för modern och det ofödda barnet. **Diskutera med din läkare om du behöver använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Veklury.**

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du ammar. Veklury överförs till modersmjölken hos människa i mycket små mängder. Eftersom erfarenheten av att använda läkemedlet under amning är begränsad ska du noga diskutera med din läkare huruvida du ska fortsätta med amningen eller avbryta den under behandlingen med Veklury.

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.

Veklury innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 212 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 100 mg. Detta motsvarar 10,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Veklury ges till dig

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

Rekommenderad dos för vuxna och barn:

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

Hur länge behandlingen pågår

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

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

Om du får mer eller mindre Veklury än du borde

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Några biverkningar kan vara eller kan bli allvarliga.

Sällsynta

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

- Allergiska reaktioner efter eller under infusionen. Symtom kan inkludera:

- Förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens
- Låg syrenivå i blodet
- Hög kroppstemperatur
- Andfåddhet, väsande andning
- Svullnad av ansiktet, läppar, tunga eller hals (angioödem)
- Utslag
- Illamående
- Kräkning
- Svette
- Frossa

Icke kända

(frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

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

Andra biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar

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

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

Vanliga biverkningar

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

- Huvudvärk
- Illamående
- Utslag

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Veklury ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Veklury tillhandahålls i kartonger som innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

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

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

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

Anvisningar för hälso- och sjukvårdspersonal

Veklury 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
remdesivir

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

Sammanfattning av läkemedelsbehandlingen

Veklury används för behandling av COVID-19 hos vuxna och pediatrika patienter (som är minst 4 veckor gamla och väger minst 3 kg):

- med lunginflammation som kräver syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan icke-invasiv ventilation vid behandlingsstart)
- som inte behöver syrgastillskott och som löper risk att utveckla svår COVID-19.

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

Tabell 1: Rekommenderad dos för vuxna och pediatrika patienter

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

Tabell 2: Behandlingstid

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

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

Som kliniskt lämpligt, ska patienters njurfunktion bestämmas innan behandlingen med remdesivir inleds och under tiden som behandlingen pågår.

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 och stick in nålen i mitten av injektionsflaskan propp.
- Detta ger en lösning av 5 mg/ml remdesivir.
 - Kassera injektionsflaskan om inte det sterila vattnet dras in i injektionsflaskan genom ett vakuum.
- Använd endast **sterilt vatten** för injektionsvätskor för beredning av remdesivir pulver.
- Skaka omedelbart injektionsflaskan i 30 sekunder.
- Låt innehållet i injektionsflaskan vila i 2 till 3 minuter. Detta ska resultera i en klar lösning.
- Om innehållet i injektionsflaskan inte är helt upplöst ska du skaka injektionsflaskan igen i 30 sekunder och låta innehållet vila i 2 till 3 minuter. Upprepa denna procedur vid behov tills innehållet i injektionsflaskan är helt upplöst.

- Kontrollera injektionsflaskan för att se till att behållarens förslutning inte är skadad.
- Lösningen skall endast användas om den är klar och inte innehåller några partiklar.
- Ska spädas omedelbart efter beredning.

Späd koncentratet med natriumkloridlösning

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

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

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

Tabell 3: Spädningsinstruktioner

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 3.
- Dra upp den erforderliga volymen rekonstituerat Veklury från injektionsflaskan med en spruta med lämplig storlek. Se Tabell 3.
- Överför det beredda Veklury till infusionspåsen.
- Vänd försiktigt påsen upp och ner 20 gånger så att lösningen blandas i påsen. Skaka inte.
- Administrera den spädda lösningen omedelbart, eller så snart som möjligt efter beredningen. Den spädda lösningen är stabil i 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) eller 48 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C).

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

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

Administrera infusionen

- Används under förhållanden som gör det möjligt att behandla allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi.
- Administrera den spädda lösningen under 30 till 120 minuter med den hastighet som beskrivs i tabell 4 eller 5.
- När infusionen är klar, spola med minst 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

- Den spädda lösningen ska inte ges samtidigt med något annat läkemedel i samma intravenösa infusions slang. Kompatibiliteten av Veklury med i.v. lösningar och andra läkemedel än natriumklorid är inte känd.

Tabell 4: Infusionshastighet hos vuxna och pediatrika patienter som väger 40 kg eller mer

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

Tabell 5: Infusionshastighet hos pediatrika patienter som är minst 4 veckor gamla och som väger minst 3 kg men mindre än 40 kg

Infusionspåsens volym	Infusionstid	Infusionshastighet ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Infusionshastigheten kan justeras, baserat på den totala volymen som ska infunderas.

Övervaka och rapportera biverkningar

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

Förvara Veklury säkert

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast