

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

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

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

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

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 3 g betadekssulfobutyleternatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

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

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

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

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

(se pkt. 5.1)

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

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

## Dosering

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

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

**Tabell 2: Behandlingsvarighet**

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

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering av remdesivir er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som er på dialyse. Sikkerhetsdata for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom (ESRD) er imidlertid begrenset (se pkt. 4.4) og basert på en 5 dagers behandlingsvarighet. Tidspunktet for administrering av remdesivir er uten hensyn til dialyse (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering av remdesivir er nødvendig hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A, B, C) (se pkt. 5.2). Sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er imidlertid begrenset og kun basert på administrering av én enkeltdose på 100 mg.

### *Pediatrisk populasjon*

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

### *Immunkompromittert populasjon*

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

## Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

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

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

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

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

Infusjonsposevolum	Infusjonsvarighet	Infusjonshastighet
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

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

Infusjonsposevolum	Infusjonsvarighet	Infusjonshastighet <sup>a</sup>
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Infusjonshastigheten kan tilpasses det totale volumet som skal infunderes.

### 4.3 Kontraindikasjoner

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Overfølsomhet inkludert infusjonsrelaterte og anafylaktiske reaksjoner

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

eGFR skal måles hos pasienter ved klinisk behov før oppstart av og under behandling med remdesivir. Sikkerhetsdata fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ESRD rapportert under studie GS-US-540-5912 var sammenlignbare med den kjente sikkerhetsprofilen til remdesivir. Det er imidlertid begrensede sikkerhetsdata i denne pasientpopulasjonen. Derfor, tatt i betraktning den betydelig høyere eksponeringen av metabolitten GS-441524, skal pasienter med alvorlig nedsatt

nyrefunksjon og ESRD overvåkes nøye for bivirkninger under behandling med remdesivir (se pkt. 5.2).

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

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

#### Immunkompromitterte pasienter:

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

#### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 212 mg natrium per 100 mg dose. Dette tilsvarer 10,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

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

#### Farmakodynamiske interaksjoner

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

#### Farmakokinetiske interaksjoner

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

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

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

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

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

	Ingen interaksjoner forventes ved samtidig administrering av remdesivir med sterke CYP3A4-induktorer eller CYP3A4-hemmere.	og/eller P-gp.
--	--	----------------

MERK: Interaksjonsstudie utført på friske frivillige.

#### *Remdesivirs effekt på andre legemidler*

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er en begrenset mengde data på bruk av remdesivir hos gravide kvinner (utfallet av mindre enn 300 graviditeter). De fleste eksponeringene forekom i andre, tredje eller et ukjent trimester, og tilgjengelige data indikerer ingen risiko.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved eksponering for den utbredte metabolitten til remdesivir, som var omtrent som eksponering ved behandling hos mennesker (se pkt. 5.3).

På grunn av svært begrenset erfaring skal remdesivir ikke brukes i det første trimesteret av graviditeten, med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med det. Bruk i andre og tredje trimester av graviditeten kan vurderes.

Bruk av sikker prevensjon under behandling skal vurderes hos kvinner som kan bli gravide.

### Amming

Remdesivir og dets hovedmetabolitt skilles ut i morsmelk i svært små mengder etter intravenøs administrering. Ingen klinisk effekt på spedbarnet forventes, på grunn av lav overføring til morsmelk og lav oral biotilgjengelighet.

Ettersom den kliniske erfaringen er begrenset, skal en avgjørelse om amming under behandling tas etter en grundig, individuell nytte-risikovurdering.

### Fertilitet

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

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

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

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

### Bivirkningstabell

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

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

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

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

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Forhøyede transaminaser*

I studier hos friske frivillige forsøkspersoner som fikk remdesivir, var økning i alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) eller begge 1,25 til 2,5 ganger øvre normalgrense (ULN) (10 %) eller 2,5 til 5 ganger ULN (4 %). I kliniske studier hos pasienter med covid-19 var forekomsten av forhøyede transaminaser hos pasienter behandlet med remdesivir tilsvarende placebo eller standardbehandling.

#### *Forlenget protrombintid*

I en klinisk studie (NIAID ACTT-1) av pasienter med covid-19 var forekomsten av forlenget protrombintid eller INR (hovedsakelig mindre enn 2 ganger ULN) høyere hos forsøkspersoner som fikk remdesivir sammenlignet med placebo, og ingen forskjell ble observert i forekomsten av blødningshendelser mellom de to gruppene. I studie GS-US-540-9012 var forekomsten av økt protrombintid eller INR tilsvarende hos pasienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

I studie GS-US-540-5912 fikk 163 sykehusinnlagte pasienter med bekreftet covid-19 og akutt nyreskade, kronisk nyresykdom eller ESRD på hemodialyse remdesivir i opptil 5 dager (se pkt. 4.4 og 5.2). Sikkerhetsdata fra disse pasientene var sammenlignbare med den kjente sikkerhetsprofilen til remdesivir. I denne samme studien var forekomsten av økt protrombintid eller INR høyere hos

pasienter behandlet med remdesivir sammenlignet med placebo, uten at det ble observert noen forskjell i forekomsten av blødningshendelser mellom de to gruppene (se pkt. 5.1).

#### *Pediatrik populasjon*

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

Remdesivir er et adenosinnukleotid-prodrug som metaboliseres i vertsceller og danner den farmakologisk aktive nukleosidtrifosfat-metabolitten. Remdesivir-trifosfat fungerer som en analog av adenosintrifosfat (ATP) og konkurrerer med naturlig ATP-substrat for inkorporering i begynnelsen av RNA-kjeder ved den SARS-CoV-2 RNA-avhengige RNA-polymerasen, noe som resulterer i forsinket kjedeterminering under replikasjon av virus-RNA. Som en ytterligere mekanisme kan remdesivir-trifosfat også hemme virus-RNA-syntesen etter inkorporeringen i templat-virus-RNA-et, som følge av «read-through» av viruspolymerasen som kan finne sted ved høyere nukleotidkonsentrasjoner. Når remdesivir-nukleotid er til stede i virus-RNA-templatet, blir inkorporeringen av det komplementære, naturlige nukleotidet mindre effektiv, noe som hemmer virus-RNA-syntesen.

#### Antiviral aktivitet

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

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



Basert på *in vitro*-testing beholdt remdesivir tilsvarende antiviral aktivitet (antall ganger endring i EC<sub>50</sub>-verdier under cutoff-verdien på 2,8 ganger for endring i *in vitro*-følsomhet) mot kliniske isolater av SARS-CoV-2-varianter sammenlignet med et tidligere isolat av SARS-CoV-2 (avstamning A), inkludert 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) og omikronvarianter (inkludert B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, XBB og XBB.1.5). For disse variantene varierte antall ganger endring i EC<sub>50</sub>-verdier mellom 0,2 og 2,3 sammenlignet med et tidligere SARS-CoV-2-isolat (avstamning A).

### Resistens

#### *I cellekultur*

SARS-CoV-2-isolater med redusert følsomhet for remdesivir er valgt i cellekultur. I ett utvalg med GS-441524, foreldre-nukleosidet til remdesivir, dukket det opp virussamlinger som uttrykte kombinasjoner av aminosyresubstitusjoner ved V166A, N198S, S759A, V792I, C799F og C799R i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen, som ga endringer i EC<sub>50</sub> på 2,7 opptil 10,4 ganger. Ved individuell introduksjon til et rekombinant villtypevirus ved stedsrettet mutagenese ble det observert 1,7 til 3,5 ganger redusert følsomhet for remdesivir. I et annet utvalg med remdesivir ved bruk av et SARS-CoV-2-isolat som inneholdt P323L-substitusjonen i den virale polymerasen, dukket det opp en enkelt aminosyresubstitusjon ved V166L. Rekombinante virus med substitusjoner ved P323L alene eller P323L+V166L i kombinasjon viste henholdsvis 1,3 og 1,5 ganger endret følsomhet for remdesivir.

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

#### *I kliniske studier*

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

I studien GS-US-540-5773, blant 19 pasienter behandlet med remdesivir med tilgjengelige sekvenseringsdata ved baseline og etter baseline, ble det observert substitusjoner i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen (nsp12) hos 4 pasienter. Substitusjonene T76I, A526V, A554V og C697F var ikke assosiert med resistens mot remdesivir ( $\leq 1,45$  ganger endring i følsomhet). Effekten av substitusjon E665K på følsomhet overfor remdesivir kunne ikke bestemmes på grunn av manglende replikasjon.

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

I studie GS-US-540-5912, blant 60 pasienter med tilgjengelige sekvenseringsdata ved baseline og etter baseline, oppsto substitusjoner i den virale RNA-avhengige RNA-polymerasen hos 8 pasienter behandlet med remdesivir. Hos 4 pasienter behandlet med remdesivir oppsto substitusjoner i den RNA-avhengige RNA-polymerasen (M794I, C799F eller E136V) og var assosiert med redusert følsomhet for remdesivir *in vitro* ( $\leq 3,5$  ganger). Ingen andre substitusjoner i den RNA-avhengige RNA-polymerasen, påvist hos pasienter behandlet med remdesivir, var assosiert med resistens mot remdesivir.

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

### Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie som evaluerte remdesivir 200 mg én gang daglig i 1 dag etterfulgt av remdesivir 100 mg én gang daglig i opptil 9 dager (totalt opptil 10 dager med intravenøs administrert behandling) hos sykehusinnlagte, voksne pasienter med covid-19 med evidens for nedre luftveislager. Studien inkluderte 1062 sykehusinnlagte pasienter: 159 (15 %) pasienter med mild/moderat sykdom (15 % i begge behandlingsgruppene) og 903 (85 %) pasienter med alvorlig sykdom (85 % i begge behandlingsgruppene). Mild/moderat sykdom var definert som SpO<sub>2</sub> > 94 % og respirasjonsfrekvens < 24 åndedrag/minutt uten oksygenbehandling; alvorlig sykdom var definert som SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94 % på omgivelsesluft, en respirasjonsfrekvens  $\geq$  24 åndedrag/min og et behov for oksygen eller et behov for mekanisk ventilasjon. Totalt 285 pasienter (26,8 %) (n = 131 fikk remdesivir) var på mekanisk ventilasjon / ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO). Pasientene ble randomisert 1:1, stratifisert etter alvorlighetsgrad på sykdommen ved innrulling, til å få remdesivir (n = 541) eller placebo (n = 521), pluss standardbehandling.

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

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

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

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

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

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

29-dagersmortaliteten i den generelle populasjonen var 11,6 % for remdesivir-gruppen mot 15,4 % for placebo-gruppen (risikoforhold, 0,73; [95 % KI 0,52 til 1,03];  $p = 0,07$ ). En post-hoc-analyse av 29-dagersmortalitet etter ordinalskala gjengis i tabell 7.

**Tabell 7: Resultat for 29-dagersmortalitet etter ordinalskala<sup>a</sup> ved baseline – NIAID ACTT-1-studien**

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

a Ikke en prespesifisert analyse.

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

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

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

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

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

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

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

Ved baseline var gjennomsnittlig alder 50 år (med 30 % av pasientene 60 år eller eldre); 52 % var menn, 80 % var av europeisk opprinnelse, 8 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse, 2 % var av asiatisk opprinnelse, 44 % var av latinamerikansk opprinnelse; median kroppsmasseindeks var 30,7 kg/m<sup>2</sup>. De vanligste komorbiditetene var diabetes mellitus (62 %), fedme (56 %) og hypertensjon (48 %). Median (Q1, Q3) varighet av symptomene før behandling var 5 (3,6) dager; median viral

belastning var 6,3 log<sub>10</sub> kopier/ml ved baseline. Baseline demografi og sykdomskarakteristika var balansert på tvers av remdesivir- og placebobehandlingsgruppene. Post-hoc eksplorative analyser av valgfrie biomarkørprøver viste at 14,8 % av pasientene var serologisk positive ved baseline og 37,7 % var serologisk negative (47,5 % samtykket ikke til valgfri innsamling av biomarkører).

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

#### Studie GS-US-540-5912 hos pasienter med covid-19 og nedsatt nyrefunksjon

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (studie GS-US-540-5912) evaluerte remdesivir 200 mg én gang daglig i 1 dag etterfulgt av remdesivir 100 mg én gang daglig i 4 dager (totalt opptil 5 dager med intravenøst administrert behandling) hos 243 sykehusinnlagte voksne pasienter med bekreftet covid-19 og nedsatt nyrefunksjon. Studien inkluderte 90 pasienter (37 %) med AKI (definert som en 50 % økning i serumkreatinin i løpet av en 48-timers periode som var opprettholdt i ≥ 6 timer til tross for støttebehandling), 64 pasienter (26 %) med CKD (eGFR < 30 ml/minutt), og 89 pasienter (37 %) med ESRD (eGFR < 15 ml/minutt) som krevde hemodialyse. Pasientene ble randomisert på en 2:1-måte, stratifisert etter ESRD, behov for oksygen med høy strømning og region (i USA mot utenfor USA) til å motta remdesivir (n = 163) eller placebo (n = 80), pluss standardbehandling.

Ved baseline var gjennomsnittlig alder 69 år (med 62 % av pasientene 65 år eller eldre); 57 % av pasientene var menn, 67 % var av europeisk opprinnelse, 26 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse og 3 % var av asiatiske opprinnelse. De vanligste baseline risikofaktorene var hypertensjon (89 %), diabetes mellitus (79 %) og kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom (51 %); fordelingen av risikofaktorer var lik mellom de to behandlingsgruppene. Totalt 45 pasienter (19 %) var på oksygen med høy strømning, 144 (59 %) var på oksygen med lav strømning, og 54 (22 %) var på romluft ved baseline; ingen pasienter var på invasiv mekanisk ventilasjon (IMV). Totalt 182 pasienter (75 %) var ikke på nyreerstatningsbehandling, og 31 pasienter (13 %) hadde fått en covid-19-vaksine. Studien ble avsluttet for tidlig på grunn av gjennomførbarhetsproblemer og hadde ikke nok data til å vurdere primære (dødsfall av alle årsaker eller IMV innen dag 29) og sekundære effektendepunkter på grunn innmelding som var lavere enn forventet.

#### QT

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

#### Pediatrik populasjon

Studie GS-US-540-5823 er en enarmet, åpen studie hvor farmakokinetikken og sikkerheten til remdesivir hos pediatriske pasienter som var minst 28 dager gamle og veide minst 3 kg med covid-19 (n = 53) ble vurdert. Endepunktene for effekt var sekundære og deskriptivt analysert. Disse bør derfor tolkes med forsiktighet. Studien er pågående.

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

Remdesivir blir i høy grad metabolisert til det farmakologisk aktive nukleosid-analogtrifosfatet, GS-443902 (dannet intracellulært). Den metabolske aktiveringsveien involverer hydrolyse av esteraser, noe som medfører dannelse av den intermediære metabolitten GS-704277. I leveren er karboksylesterase 1 og katepsin A esteraser ansvarlig for henholdsvis 80 % og 10 % av metabolismen av remdesivir. Spalting av fosforamidat etterfulgt av fosforylering, danner det aktive trifosfatet GS-443902. Defosforylering av alle fosforylerte metabolitter kan forårsake dannelse av

nukleosidmetabolitten GS-441524, som i seg selv ikke er tilstrekkelig refosforylert. Decyanering av remdesivir og/eller dets metabolitter, etterfulgt av rhodanesemediert konvertering, genererer tiocyanatanioner. Nivåene av tiocyanat påvist etter administrering av 100 mg og 200 mg remdesivir, viste seg å være signifikant lavere enn endogene nivåer i humant plasma.

### Eliminasjon

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

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

Farmakokinetiske eksponeringer for remdesivir og dets metabolitter hos voksne med covid-19 er angitt i tabell 8.

**Tabell 8: Farmakokinetiske parametere ved flere doser<sup>a</sup> remdesivir og metabolitter (GS-441524 og GS-704277) etter i.v.-administrering av 100 mg remdesivir til voksne med covid-19**

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

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

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

b. Estimater for geometrisk gjennomsnitt

### Andre spesielle populasjoner

#### *Kjønn, etnisitet og alder*

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

#### *Graviditet*

I studien CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) var gjennomsnittlige eksponeringer (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> og C<sub>tau</sub>) for remdesivir og dets metabolitter (GS-441524 og GS-704277) sammenlignbare mellom gravide og ikke-gravide kvinner som kan bli gravide.

#### *Pediatrike pasienter*

Farmakokinetiske populasjonsmodeller for remdesivir og dets sirkulerende metabolitter (GS-704277 og GS-441524), utviklet ved bruk av samlede data fra studier hos friske forsøkspersoner og hos voksne og pediatrike pasienter med covid-19, ble brukt til å forutsi farmakokinetiske eksponeringer hos 50 pediatrike pasienter i alderen ≥ 28 dager til < 18 år som veide ≥ 3 kg (Studie GS-US-540-5823) (tabell 9). Geometrisk gjennomsnittlig eksponering (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>maks</sub> og C<sub>tau</sub>) for disse pasientene ved de administrerte dosene var høyere for remdesivir (44 % til 147 %), GS-441524 (-21 % til 25 %) og GS-704277 (7 % til 91 %) sammenlignet med de hos voksne sykehusinnlagte pasienter med covid-19. Økningen ble ikke ansett som klinisk signifikant.

**Tabell 9: Farmakokinetiske parametre<sup>a</sup> for beregning av steady-state for remdesivir, GS-441524 og GS-704277 i plasma, hos pediatriske og voksne sykehusinnlagte COVID-19-pasienter**

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

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

b Geometrisk gjennomsnittlige estimater.

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til remdesivir og dets metabolitter (GS-441524 og GS-704277) og hjelpestoffet SBECD ble evaluert hos friske forsøkspersoner, de med lett (eGFR 60-89 ml/minutt), moderat (eGFR 30-59 ml/minutt), alvorlig (eGFR 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, eller med ESRD (eGFR < 15 ml/minutt) på hemodialyse eller ikke på hemodialyse etter en enkeltdose på opptil 100 mg remdesivir (tabell 10); og i en fase 3-studie med covid-19-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt) som fikk remdesivir 200 mg på dag 1 etterfulgt av 100 mg fra dag 2 til dag 5 (tabell 11).

Farmakokinetiske eksponeringer for remdesivir ble ikke påvirket av nyrefunksjonen eller tidspunktet for administrering av remdesivir rundt dialyse. Eksponeringer for GS-704277, GS-441524 og SBECD var henholdsvis opptil 2,8 ganger, 7,9 ganger og 26 ganger høyere hos de med nedsatt nyrefunksjon enn hos de med normal nyrefunksjon, noe som ikke anses som klinisk signifikant basert på begrenset tilgjengelige sikkerhetsdata.

Ingen dosejustering av remdesivir er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som er på dialyse.

**Tabell 10: Statistisk sammenligning av enkeltdose farmakokinetiske parametere<sup>a</sup> for remdesivir og metabolitter (GS-441524 og GS-704277) mellom voksne personer med nedsatt nyrefunksjon<sup>b</sup> (lett, moderat, alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ESRD) og voksne personer<sup>a</sup> med normal nyrefunksjon**

GLSM-ratio <sup>c</sup> (90 % KI)	60–89 ml per minutt N = 10	30–59 ml per minutt N = 10	15–29 ml per minutt N = 10	< 15 ml per minutt		
				Før hemodialyse N = 6	Etter- hemodialyse N = 6	Ingen dialyse N = 3
<b>Remdesivir</b>						
C <sub>max</sub> (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 <sub>inf</sub> (t•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)
<b>GS-441524</b>						
C <sub>max</sub> (ng/ml)	107 (90, 126)	144 (113, 185)	168 (128, 220)	227 (172, 299)	307 (221, 426)	300 (263, 342)
AUC <sub>inf</sub> <sup>d</sup> (t•ng/ml)	119 (97, 147)	202 (157, 262)	326 (239, 446)	497 (365, 677)	622 (444, 871)	787 (649, 953)
<b>GS-704277</b>						
C <sub>max</sub> (ng/ml)	225 (120, 420)	183 (134, 249)	127 (96,1, 168)	143 (100, 205)	123 (83,6, 180)	176 (119, 261)
AUC <sub>inf</sub> (t•ng/ml)	139 (113, 171)	201 (148, 273)	178 (127, 249)	218 (161, 295)	206 (142, 297)	281 (179, 443)

KI=Konfidensintervall; GLSM = geometrisk minste kvadraters gjennomsnitt

- Eksponeringer ble estimert ved bruk av ikke-kompartmental analyse fra en dedikert fase 1 nyresvikt-studie GS US-540-9015; enkeltdoser opptil 100 mg ble administrert; hver forsøksperson med nedsatt nyrefunksjon hadde en påmeldt matchet voksen forsøksperson med normal nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), samme kjønn og lignende kroppsmasseindeks (BMI ( $\pm$ 20 %)) og alder ( $\pm$ 10 år).  
Forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon og matchede voksne forsøkspersoner med normal nyrefunksjon fikk samme remdesivirdose
- eGFR ble beregnet ved å bruke ligningen for modifikasjon av kosthold ved nyresykdom og rapportert i ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Ratio beregnet for sammenligning av farmakokinetiske parametere i testen (pasienter med nedsatt nyrefunksjon) med referanse (personer med normal nyrefunksjon)
- AUC<sub>0-72h</sub> for forsøkspersoner på hemodialyse

**Tabell 11: Farmakokinetiske parametere<sup>a</sup> for remdesivir og metabolitter (GS-441524 og GS-704277) etter intravenøs administrering av remdesivir (200 mg på dag 1 etterfulgt av 100 mg daglig på dag 2-5) til voksne med covid-19 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

Parameter Gjennomsnitt <sup>b</sup> (persentil, 5., 95.)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 850 (1 530, 8 720)	703 (343, 1 250)	378 (127, 959)
AUC <sub>tau</sub> (t•ng/ml)	2 950 (1 390, 8 370)	15 400 (7 220, 27 900)	1 540 (767, 3 880)

- Farmakokinetiske populasjonsestimater for 30 minutters intravenøs infusjon av remdesivir i 5 dager (studie GS-US-540-5912, n = 90).
- Geometriske gjennomsnittsestimater



### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til remdesivir og dets metabolitter (GS-441524 og GS-704277) ble evaluert hos friske forsøkspersoner og personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B eller C) etter én enkeltdose på 100 mg med remdesivir. I forhold til personer med normal leverfunksjon var gjennomsnittlig eksponering ( $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ ) av remdesivir og GS-704277 sammenlignbar ved moderat nedsatt leverfunksjon og opptil 2,4 ganger høyere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Økningen ble imidlertid ikke ansett som klinisk signifikant.

### *Sykehusinnleggelse*

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

### *Interaksjoner*

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

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

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

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

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Toksikologi

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

### Karsinogent potensiale

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

### Mutagenese

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

## Reproduksjonstoksisitet

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Betadekssulfobutyleternatrium  
Saltsyre (for pH-regulering) (E 507)  
Natriumhydroksid (for pH-regulering) (E 524)

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

4 år

#### Rekonstituert og fortynnet infusjonsvæske, oppløsning

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

### Klargjøring av remdesivir infusjonsvæske, oppløsning

#### *Rekonstituering*

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

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

#### *Fortynning*

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

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

- Se tabell 12 for å fastslå volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som skal trekkes ut fra infusjonsposen.

**Tabell 12: Anbefalt veiledning for fortynning – rekonstituert remdesivir pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

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

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

- Trekk ut og kasser nødvendig volum av natriumklorid 9 mg/ml fra posen ved hjelp av sprøyte og kanyle av egnet størrelse, i henhold til tabell 12.
- Trekk ut nødvendig volum av rekonstituert remdesivir ved hjelp av sprøyte og kanyle av egnet størrelse, i henhold til tabell 12. Kasser eventuell gjenværende mengde i remdesivir-hetteglasset.
- Overfør nødvendig volum av rekonstituert remdesivir til infusjonsposen.

- Vend posen forsiktig 20 ganger for å blande oppløsningen i posen. Skal ikke ristes.
- Den klargjorte oppløsningen er stabil i 24 timer ved romtemperatur (20–25 °C) eller 48 timer i kjøleskap (2–8 °C).

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

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

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

### Destruksjon

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1459/002

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 03 juli 2020

Dato for siste fornyelse: 12 april 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

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

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Veklury 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
remdesivir

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

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

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

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

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

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1459/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift.

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

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

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

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

5 mg/ml etter rekonstituering

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Du vil vanligvis ikke få Veklury:**

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

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

## Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Veklury:

- **hvis du har nyreproblemer.** Legen kan overvåke deg hvis du har nyreproblemer, for å sørge for din sikkerhet.
- **Hvis du har nedsatt immunforsvar (er immunkompromittert).** Legen din kan overvåke deg nærmere hvis immunsystemet ditt ikke fungerer som det skal, for å sikre at behandlingen virker.

## Reaksjoner etter infusjonen

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

Symptomer kan omfatte:

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

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

## Blodprøver før og under behandling

Hvis Veklury forskrives til deg, kan det hende du må ta blodprøver før behandlingen starter. Pasienter som behandles med Veklury, kan måtte ta blodprøver under behandlingen etter vurdering av helsepersonell. Disse blodprøvene tas for å se etter nyreproblemer.

## Barn og ungdom

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

## Andre legemidler og Veklury

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

Ikke ta klorokin eller hydroksyklorokin samtidig med Veklury.

→ Fortell legen om du tar noen av disse legemidlene.

## Graviditet og amming

**Snakk med lege eller sykepleier** før du tar dette legemidlet **dersom du er gravid**, eller tror du kan være gravid. Det finnes ikke nok informasjon til å være sikker på at Veklury er trygt å bruke under det første trimesteret av graviditeten. Veklury skal bare bli gitt hvis mulige fordeler ved behandlingen oppveier mulig risiko for moren og det ufødte barnet. **Snakk med legen om behovet for å bruke sikker prevensjon under behandling med Veklury.**

**Snakk med lege eller sykepleier dersom du ammer.** Veklury blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Snakk med lege om du skal fortsette med eller avbryte ammingen under behandlingen med Veklury, siden det er begrenset erfaring med bruk under amming.

## Kjøring og bruk av maskiner

Veklury forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil.

### Veklury inneholder et syklodekstrin

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

### Veklury inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 212 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver 100 mg doseenhet. Dette tilsvarer 10,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## 3. Hvordan Veklury blir gitt

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

### Anbefalt dose for voksne og barn:

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

### Hvor lenge behandlingen varer

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

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

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

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

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

## 4. Mulige bivirkninger

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

Noen bivirkninger kan være eller kan bli alvorlige:

## Sjeldne

(disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter)

Allergiske reaksjoner etter og under infusjonen. Symptomer kan omfatte:

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

## Ikke kjent

(frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

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

• sinusbradykardi (hertetet slår saktere enn vanlig).

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

## Andre bivirkninger:

### Svært vanlige bivirkninger

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

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

### Vanlige bivirkninger

(disse kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter)

- hodepine
- kvalme
- utslett

### Melding av bivirkninger

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

## 5. Hvordan Veklury oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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



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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Veklury

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

### Hvordan Veklury ser ut og innholdet i pakningen

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

Veklury leveres i esker med 1 hetteglass.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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

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

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

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

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

## Veiledning for helsepersonell

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

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

#### Behandlingssammendrag

Veklury brukes til behandling av covid-19 hos:

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

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

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

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

**Tabell 2: Behandlingsvarighet**

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

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

Hvis det er klinisk hensiktsmessig, skal pasienter få nyrefunksjon evaluert før oppstart av og under behandlingen med remdesivir.

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

## Rekonstituering av pulveret

For hvert engangshetteglass må pulveret rekonstitueres og deretter fortynnes under aseptiske forhold.

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

## Fortynn konsentratet med natriumkloridløsning

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

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

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

**Tabell 3: Fortynningsveiledning**

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

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

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

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

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

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

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

### Administrere infusjonen

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

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

Infusjonsposevolum	Infusjonsvarighet	Infusjonshastighet
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

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

Infusjonsposevolum	Infusjonsvarighet	Infusjonshastighet <sup>a</sup>
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Infusjonshastigheten kan tilpasses det totale volumet som skal infunderes.

### Overvåking og melding av bivirkninger

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

### Trygg oppbevaring av Veklury

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

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

### **Informasjon på andre språk**

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert