VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Veklury 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af remdesiviri. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg/ml af remdesivirlausn.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 3 g af betadex súlfóbútýleter natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn)
Hvítt, beinhvítt eða gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Veklury er ætlað til meðferðar á kórónuveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) hjá:

- fullorðnum og börnum (minnst 4 vikna og vega a.m.k. 3 kg) sem eru með lungnabólgu og þurfa súrefnisgjöf (með lágflæði eða háflæði súrefni eða aðra öndunaraðstoð án barkarennu í upphafi meðferðar).
- fullorðnum og börnum (sem vega a.m.k. 40 kg) sem þurfa ekki súrefnisgjöf og eru í hættu á versnun yfir í alvarlegan COVID-19 sjúkdóm (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fylgjast á með sjúklingum á meðan þeim er gefið remdesivir (sjá kafla 4.4).

Vakta skal sjúklinga sem fá remdesivir á göngudeild samkvæmt starfsvenjum á staðnum. Gefa skal lyfið þar sem hægt er að veita meðferð við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal ofnæmislosti.

Skammtar

Tafla 1: Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og börn

	Gefið með innrennsli í bláæð		
	Fullorðnir	**Börn (sem vega a.m.k. 40 kg)**	**Börn minnst 4 vikna (sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg)**
Dagur 1 (stakur hleðsluskammtur)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dagur 2 og áfram (einu sinni á dag)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tafla 2: Meðferðarlengd

	Fullorðnir	**Börn (sem vega a.m.k. 40 kg)**	**Börn minnst 4 vikna (sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg)**
Sjúklingar með **lungnabólgu og þurfa súrefnisgjöf**	Daglega í **minnst 5 daga og ekki lengur en í 10 daga.**	Daglega í **minnst 5 daga** og **ekki lengur en í 10 daga**.	Daglega í allt að **10 daga.**
Sjúklingar sem **þurfa ekki súrefnisgjöf og eru í aukinni hættu á versnun yfir í alvarlegan COVID-19 sjúkdóm**	Daglega í **3 daga**, meðferð hafin eins fljótt og mögulegt er eftir greiningu á COVID-19 og innan 7 daga frá fyrstu einkennum.	Daglega í **3 daga**, meðferð hafin eins fljótt og mögulegt er eftir greiningu á COVID-19 og innan 7 daga frá fyrstu einkennum.	Á ekki við.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er þörf á skammtaaðlögun remdesivirs hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta remdesivirs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þeim sem eru í skilun. Þó eru upplýsingar um öryggi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi takmarkaðar (sjá kafla 4.4) og byggðar á 5 daga meðferð. Tímasetning lyfjagjafar remdesivirs er án tillits til skilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta remdesivirs hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A, B, C) (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um öryggi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi eru samt sem áður takmarkaðar og byggjast eingöngu á stökum 100 mg skammti.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun remdesivirs hjá börnum yngri en 4 vikna og sem vega minna en 3 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ónæmisbældir sjúklingar
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun remdesivirs hjá ónæmisbældum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Remdesivir er ætlað til gjafar með innrennsli í bláæð eftir blöndun og frekari þynningu.

Það má ekki gefa með inndælingu í vöðva (i.m.).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Tafla 3: Ráðlagður innrennslishraði fyrir blandaðan og þynntan remdesivir stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn hjá fullorðnum og börnum sem vega a.m.k. 40 kg

Rúmmál í innrennslispoka	Innrennslistími	Innrennslishraði
250 ml	30 mín.	8,33 ml/mín.
	60 mín.	4,17 ml/mín.
	120 mín.	2,08 ml/mín.
100 ml	30 mín.	3,33 ml/mín.
	60 mín.	1,67 ml/mín.
	120 mín.	0,83 ml/mín.

Tafla 4: Ráðlagður innrennslishraði fyrir blandaðan og þynntan remdesivir stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn hjá börnum minnst 4 vikna sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg

Rúmmál í innrennslispoka	Innrennslistími	Innrennslishraði[a]
100 ml	30 mín.	3,33 ml/mín.
	60 mín.	1,67 ml/mín.
	120 mín.	0,83 ml/mín.
50 ml	30 mín.	1,67 ml/mín.
	60 mín.	0,83 ml/mín.
	120 mín.	0,42 ml/mín.
25 ml	30 mín.	0,83 ml/mín.
	60 mín.	0,42 ml/mín.
	120 mín.	0,21 ml/mín.

a Innrennslishraða má aðlaga samkvæmt heildarmagni sem gefið er með innrennsli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð og bráðaofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð og bráðaofnæmisviðbrögð, hafa komið fram við og eftir gjöf remdesivirs. Teikn og einkenni geta m.a. verið lágþrýstingur, háþrýstingur, hraðtaktur, hægsláttur, súrefnisskortur, hiti, andnauð, önghljóð, ofsabjúgur, útbrot, ógleði, uppköst, svitnun og hrollur. Íhuga má hægari innrennslishraða með innrennslistíma sem er að hámarki 120 mínútur, sem getur hugsanlega komið í veg fyrir þessi teikn og einkenni. Vaktið sjúklinga með tilliti til bráða ofnæmisviðbragða meðan á lyfjagjöf með remdesvir stendur og að henni lokinni eftir því sem við á klínískt. Sjúklinga sem fá remdesivir á göngudeild skal vakta samkvæmt starfsvenjum á staðnum. Ef teikn og einkenni um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð koma fyrir, skal tafarlaust hætta notkun remdesivirs og hefja viðeigandi meðferð.

Skert nýrnastarfsemi

eGFR skal ákvarðað hjá sjúklingum, eins og á við klínískt, áður en meðferð með remdesiviri hefst og meðan á henni stendur. Upplýsingar um öryggi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem greint var frá í rannsókn GS-US-540-5912 voru sambærilegar þekktu öryggi remdesivirs. Þó eru upplýsingar um öryggi takmarkaðar hjá þessum sjúklingum. Að teknu tillit til verulega hærri útsetningar fyrir umbrotsefninu GS-441524 á þess vegna að hafa náið eftirlit með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi með tilliti til aukaverkana meðan á meðferð með remdesiviri stendur (sjá kafla 5.2).

Hætta á skertri veiruhamlandi verkun við samhliðagjöf með klórókíni eða hýdroxýklórókíni

Ekki er mælt með samhliðagjöf remdesivirs og klórókínfosfats eða hýdroxýklórókínsúlfats á grundvelli *in vitro* gagna sem sýna fram á mótverkandi áhrif klórókíns á efnaskiptavirkni í frumum og veiruhamlandi virkni remdesivirs (sjá kafla 4.5 og 5.1)

Ónæmisbældir sjúklingar

Ekki er víst hvort meðferð í þrjá daga nægi til að eyða veirunni hjá ónæmisbældum sjúklingum sem eru með lengda veirulosun. Hugsanlega er hætta á myndun ónæmis. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 212 mg af natríum í hverjum 100 mg skammti sem jafngildir 10,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifa milliverkanir

Ekki er mælt með samhliðagjöf remdesivirs og klórókínfosfats eða hýdroxýklórókínsúlfats vegna mótverkunar sem sást *in vitro*.

Lyfjahvarfa milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á remdesivir
In vitro er remdesivir hvarfefni fyrir esterasa í plasma og vefjum, lyfjaumbrotsensímið CYP3A4 og hvarfefni fyrir flutningsfjölpeptíð lífrænna anjóna 1B1 (OATP1B1) og P-glýkóprótein (P-gp) flutningsprótein. GS-704277 (umbrotsefni remdesivirs) er hvarfefni fyrir OATP1B1 og OATP1B3.

Gerð var rannsókn á lyfjamilliverkun með remdesivir. Í töflu 5 eru tekin saman lyfjahvarfafræðileg áhrif lyfja sem voru rannsökuð á remdesivir og umbrotsefni GS-704277 og GS-441524.

Tafla 5: Áhrif annarra lyfja á remdesivir og umbrotsefni GS-704277 og GS-441524

Lyf gefið samhliða Skammtur (mg)	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Cýklósporín 400 stakur skammtur	remdesivir: C_{max} ↑49% AUC_{inf} ↑89% GS-704277: C_{max} ↑151% AUC_{inf} ↑197% GS-441524: C_{max} ↑17% AUC_{inf} ↔ Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum þegar remdesivir er gefið samhliða OATP1B1/1B3 og/eða P-gp hemlum.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun remdesivirs þegar það er gefið samhliða OATP1B1 og OATP1B3 hemlum.
Karbamazepín 300 tvisvar á dag	remdesivir: C_{max} ↓13% AUC_{inf} ↓8% GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17% Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum þegar remdesivir er gefið samhliða öflugum CYP3A4 örvum eða CYP3A4 hemlum.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun remdesivirs þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A4 og/eða P-gp örvum.

ATHUGIÐ: Rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Áhrif remdesivirs á önnur lyf
In vitro er remdesivir hemill á CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3. Þar til klínískar upplýsingar liggja fyrir, skal gæta varúðar þegar íhuguð er samhliða gjöf næmra hvarfefna þessara ensíma og/eða flutningspróteina. Remdesivir olli örvun CYP1A2 og hugsanlega CYP3A *in vitro.* Samhliðagjöf remdesivirs og CYP1A2 eða CYP3A4 hvarfefna með þröngt lækningalegt hlutfall getur leitt til skertrar verkunar þeirra.

Dexametason er hvarfefni CYP3A4 og þrátt fyrir að remdesivir hamli CYP3A4 vegna hraðrar úthreinsunar remdesivirs eftir gjöf í bláæð, er ólíklegt að remdesivir hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir dexametasóni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun remdesivirs hjá þunguðum konum (innan við 300 þunganir). Yfirleitt varð útsetningin á öðrum, þriðja eða óþekktum þriðjungi meðgöngu og fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til neinnar hættu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við útsetningu fyrir aðalumbrotsefni remdesivirs sem var u.þ.b. sú sama og útsetning við meðferðarskammta hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

Vegna mjög takmarkaðrar reynslu á ekki að nota remdesivir á fyrsta þriðjungi meðgöngu nema ef klínískt ástand konunnar krefst meðferðar með lyfinu. Íhuga má notkun á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu.

Íhuga skal notkun öruggra getnaðarvarna meðan á meðferð stendur hjá konum sem geta orðið þungaðar.

Brjóstagjöf

Remdesivir og aðalumbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk í mjög litlu magni eftir gjöf í bláæð. Ekki er gert ráð fyrir klínískum áhrifum á barnið vegna þess hve lítið magn skilst út í mjólk og vegna lélegs aðgengis við inntöku um munn.

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu á að taka ákvörðun um brjóstagjöf meðan á meðferð stendur eftir vandlegt mat á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif remdesivirs á frjósemi manna. Meðferð með remdesiviri hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi hjá karlkyns rottum. Hjá kvenrottum kom hins vegar í ljós skerðing á frjósemi (sjá kafla 5.3). Mikilvægi þessa fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gert er ráð fyrir að remdesivir hafi engin eða óveruleg áhrif á þessa hæfni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er transamínasahækkun (14%). Algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum með COVID-19 er ógleði (4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í töflu 6 eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt líffæraflokki og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 6: Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni	**Aukaverkun**
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	ofnæmi
Ekki þekkt	bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmislost
Taugakerfi	
Algengar	höfuðverkur
Hjarta	
Tíðni ekki þekkt	hægur sínustaktur*
Meltingarfæri	
Algengar	ógleði
Lifur og gall	
Mjög algengar	transamínasahækkanir
Húð og undirhúð	
Algengar	útbrot
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	lengdur prótrombíntími
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Mjög sjaldgæfar	innrennslistengd viðbrögð

*Tilkynnt eftir markaðssetningu, jafnar sig yfirleitt innan 4 daga eftir síðustu gjöf remdesivirs án frekari aðgerða

Lýsing á völdum aukaverkunum

Transamínasahækkanir
Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum voru hækkanir á alanínamínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT) eða hvoru tveggja hjá einstaklingum sem fengu remdesivir 1,25 til 2,5 föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN) (10%) eða 2,5 til 5 föld efri mörk eðlilegra gilda (4%). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með COVID-19 var tíðni aukinna transamínasa svipuð hjá sjúklingum sem fengu remdesivir og þeim sem fengu lyfleysu eða hefðbundna meðferð.

Lengdur prótrombíntími
Í klínískri rannsókn (NIAID ACTT-1) hjá sjúklingum með COVID-19 var tíðni lengds prótrombíntíma eða INR (aðallega innan við 2 föld efri mörk eðlilegra gilda) hærri hjá einstaklingum sem fengu remdesivir samanborið við lyfleysu, en enginn munur var á blæðingartilfellum hjá hópunum tveimur. Í rannsókn GS-US-540-9012 var tíðni lengds prótrombíntíma eða INR svipuð hjá sjúklingum sem fengu remdesivir og þeim sem fengu lyfleysu.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Í rannsókn GS-US-540-5912 fengu 163 sjúklingar inniliggjandi á sjúkrahúsi með staðfest COVID-19 smit og bráðan nýrnaskaða, langvinnan nýrnasjúkdóm eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í blóðskilun, remdesivir í allt að 5 daga (sjá kafla 4.4 og 5.2). Upplýsingar um öryggi hjá þessum sjúklingum var sambærilegt þekktu öryggi remdesivirs. Í sömu rannsókn var tíðni lengds prótrombíntíma eða INR meiri hjá sjúklingum sem fengu remdesivir en þeim sem fengu lyfleysu og enginn munur var á blæðingartilvikum hjá hópunum tveimur (sjá kafla 5.1).

Börn
Mat á öryggi remdesivirs hjá börnum 4 vikna og eldri sem vega a.m.k. 3 kg með COVID-19 er byggt á gögnum úr 2./3. stigs opinni klínískri rannsókn (rannsókn GS-US-540-5823) með 53 sjúklingum sem fengu remdesivir (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við aukaverkanir í klínískum rannsóknum á remdesiviri hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Meðferð við ofskömmtun remdesivirs þarf að fela í sér almennar stuðningsaðgerðir, þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum og mat á klínísku ástandi sjúklingsins. Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtun remdesivirs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AB16

Verkunarháttur

Remdesivir er adenósín núkleótíð forlyf sem er umbrotið í hýsilfrumum til að mynda lyfjafræðilega virkt núkleósíð trífosfat umbrotsefni. Remdesivir trífosfat virkar sem hliðstæða adenósíntrífosfats (ATP) og keppir við náttúrulega ATP-hvarfefnið um innlimun í RNA-keðjur í myndun (nascent) fyrir tilstilli SARS-CoV-2 RNA-háða RNA-pólýmerasans, sem tefur stöðvun keðjulengingar (delayed chain

termination) við afritun RNA veirunnar. Með viðbótarverkunarhætti getur remdesivir trífosfat einnig hindrað nýmyndun veiru RNA þegar það hefur verið innlimað í veiru RNA sniðmátið sem afleiðing af yfirferð veiru pólýmerasa sem getur átt sér stað við hærri núkleótíðþéttni. Þegar remdesivir núkleótíð er til staðar í veiru RNA sniðmáti er skilvirkni vegna innlimunar samsvarandi eðlilegra núkleótíða ógnað, og hindrar því nýmyndun veiru RNA.

Virkni gegn veirum

Remdesivir sýndi virkni *in vitro* gegn klínískum stofni af SARS-CoV-2 í ferskum þekjuvefsfrumum ræktuðum úr öndunarvegi manna (primary human airway epithelial cells) með 50% hrifstyrk (EC_{50}) sem nam 9,9 nM eftir 48 klst. meðferð. Remdesivir hindraði eftirmyndun SARS-CoV-2 í samfelldum manna þekjufrumulínum Calu-3 og A549-hACE2 með EC_{50} gildi 280 nM eftir 72 klst. meðferð og 115 nM eftir 48 klst. meðferð, í sömu röð. EC_{50} gildi remdesivirs gegn SARS-CoV-2 í Vero-frumum voru 137 nM eftir 24 klst. meðferð og 750 nM eftir 48 klst. meðferð.

Klórókínfosfat mótverkaði veiruhamlandi virkni remdesivirs á skammtaháðan máta þegar lyfin tvö voru inkúberuð saman með klínískt viðeigandi þéttni í HEp-2 frumum sem smitaðar höfðu verið af RS-veiru (RSV). EC_{50} gildi mældust hærri fyrir remdesivir með aukinni þéttni klórókínfosfats. Aukin þéttni klórókínfosfats dró úr myndun remdesivir trífosfats í A549-hACE2, HEp-2 og eðlilegum þekjufrumum úr berkjum manna.

Byggt á *in vitro* prófunum viðhélt remdesivir svipaðri veiruhamlandi virkni (breyting á EC_{50} gildi undir *in vitro* næmisviðmiði breytingar sem var 2,8-föld) gegn klínískum stofnum SARS-CoV-2 afbrigða samanborið við eldri stofna ættleggs SARS-CoV-2 (ættleggur A), sem voru alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), epsílon (B.1.429), zeta (P.2), jóta (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37) og ómíkron afbrigði (sem voru 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). Fyrir þessi afbrigði var breyting á EC_{50} gildi á bilinu 0,2 til 2,3-föld samanborið við eldri stofna ættleggs SARS-CoV-2 (ættleggur A).

Ónæmi

Frumurækt
SARS-CoV-2 stofnar með minnkað næmi fyrir remdesiviri hafa valist í frumurækt. Í einu vali hjá GS-441524, móðurnúkleósíði remdesivir, komu fram veirusöfn sem tjáðu samsetningar amínósýruútskiptinga í V166A, N198S, S759A, V792I, C799F og C799R í RNA-háða RNA-veiru pólýmerasanum, með EC_{50}-margfeldisbreytingum frá 2,7 til 10,4. Þegar hvert um sig var sett í villigerð raðbrigða veiru með staðstýrðri stökkbreytingu sást 1,7- til 3,5-falt minnkað næmi fyrir remdesiviri. Í öðru vali með remdesiviri þar sem notaður var SARS-CoV-2 stofn með P323L útskiptingu í pólýmerasa veirunnar kom fram stök amínósýruútskipting í V166L. Raðbrigða veirur með útskiptingar í P323L eingöngu eða P323L+V166L saman sýndu 1,3- og 1,5-faldar breytingar á næmi fyrir remdesiviri, í sömu röð.

Ónæmisgreining remdesivirs í frumurækt þar sem notuð var CoV-músalifrarbólguveira sýndi tvær útskiptingar (substitutions) (F476L og V553L) í veiru RNA-háðum RNA-pólýmerasa, sem eru varðveittar (conserved) í CoV, sem höfðu í för með sér 5,6-falt minnkað næmi fyrir remdesiviri. Innleiðing samsvarandi útskiptinga (F480L og V557L) í SARS-CoV olli 6-faldri minnkun á næmi fyrir remdesivir frumurækt og veikluðum SARS-CoV sjúkdómsvaldi í músalíkani. Þegar þær voru settar í SARS-CoV-2 raðbrigða veiru ollu samsvarandi útskiptingar í F480L og V557L hvor um sig 2-falt minna næmi fyrir remdesiviri.

Klínískar rannsóknir
Í NIAID ACTT-1 rannsókn (CO-US-540-5776) þar sem upplýsingar úr raðgreiningu við upphaf og eftir upphaf voru aðgengilegar, var tíðni útskiptinga sem komu fram í RNA-háðum RNA-pólýmerasa veirunnar hjá 61 sjúklingi svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með remdesiviri samanborið við lyfleysu. Hjá 2 sjúklingum sem fengu remdesivir sáust útskiptingar í RNA-háðum RNA-pólýmerasa sem höfðu áður greinst í tilraunum á vali á ónæmi (V792I eða C799F) og tengdust lítilli

margfeldisbreytingu (fold change) á næmi fyrir remdesiviri (≤ 3,4-föld). Engar aðrar útskiptingar í RNA-háðum RNA-pólýmerasa sem sáust hjá sjúklingum sem fengu remdesivir tengdust ónæmi fyrir remdesiviri.

Í rannsókn GS-US-540-5773 þar sem upplýsingar úr raðgreiningu við upphaf og eftir upphaf voru aðgengilegar komu útskiptingar fram í RNA-háðum RNA-pólýmerasa veirunnar (nsp12) hjá 4 af 19 sjúklingum sem fengu meðferð með remdesiviri. Útskiptingarnar T76I, A526V, A554V og C697F tengdust ekki ónæmi fyrir remdesiviri (≤ 1,45-föld breyting á næmi). Ekki var hægt að meta áhrif E665K útskiptingar á næmi fyrir remdesiviri vegna skorts á eftirmyndun.

Í rannsókn GS-US-540-9012 þar sem upplýsingar úr raðgreiningu við upphaf og eftir upphaf voru aðgengilegar, var tíðni útskiptinga sem komu fram í RNA-háðum RNA-pólýmerasa veirunnar hjá 244 sjúklingum svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með remdesiviri og sem fengu lyfleysu. Hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð með remdesiviri var ein útskipting í RNA-háðum RNA-pólýmerasa (A376V) og tengdist hún minnkuðu næmi fyrir remdesiviri *in vitro* (12,6-falt). Engar aðrar útskiptingar í RNA-háðum RNA-pólýmerasa eða öðrum próteinum í eftirmyndunar-umritunarsambandinu sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu remdesivir tengdust ónæmi fyrir remdesiviri.

Í rannsókn GS-US-540-5912 komu útskiptingar fram í RNA-háðum RNA-pólýmerasa veirunnar hjá 8 sjúklingum sem fengu remdesivir á meðal 60 sjúklinga sem voru með aðgengilegar upplýsingar úr raðgreiningu við upphaf og eftir upphaf. Hjá 4 sjúklingum sem fengu remdesivir komu útskiptingar fram í RNA-háðum RNA-pólýmerasa veirunnar (M794I, C799F eða E136V) og tengdust minnkuðu næmi fyrir remdesiviri *in vitro* (≤ 3,5-föld). Engar aðrar útskiptingar í RNA-háðum RNA-pólýmerasa komu fram hjá sjúklingum sem fengu remdesivir sem tengdust ónæmi fyrir remdesiviri.

Í rannsókn GS-US-540-5823 þar sem upplýsingar úr raðgreiningu við upphaf og eftir upphaf voru aðgengilegar komu útskiptingar fram í RNA-háðum RNA-pólýmerasa veirunnar (A656P og G670V) hjá einum af 23 sjúklingum sem fengu remdesivir. Útskiptingarnar sem komu fram tengdust ekki ónæmi fyrir remdesiviri.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með COVID-19

NIAID ACTT-1 rannsókn (CO-US-540-5776)
Slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á meðferð með 200 mg af remdesiviri einu sinni á dag í 1 dag og síðan 100 mg af remdesiviri einu sinni á dag í allt að 9 daga (í heildina allt að 10 daga meðferð með gjöf í bláæð) hjá inniliggjandi fullorðnum sjúklingum með COVID-19 og sem sýndu merki um áhrif á neðri hluta öndunarvegar. Rannsóknin tók til 1.062 inniliggjandi sjúklinga: 159 (15%) einstaklinga með vægan/meðalalvarlegan sjúkdóm (15% í báðum meðferðarhópunum) og 903 (85%) einstaklinga með alvarlegan sjúkdóm (85% í báðum meðferðarhópunum). Vægur/meðalalvarlegur sjúkdómur var skilgreindur sem SpO2 > 94% og öndunartíðni < 24 andardrættir/mín. án súrefnisgjafar; alvarlegur sjúkdómur var skilgreindur sem SpO2 ≤ 94% í stofulofti eða öndunartíðni ≥ 24 andardrættir/mín. sem krafðist súrefnis eða öndunarvélar. Alls voru 285 sjúklingar (26,8%) (n=131 fékk remdesivir) í öndunarvél /súrefnismeðferð með hjarta- og lungnavél (ECMO). Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og var lagskipt eftir alvarleika sjúkdóms við skráningu til að fá remdesivir (n=541) eða lyfleysu (n=521), auk hefðbundinnar meðferðar.

Meðalaldur við upphaf rannsóknarinnar var 59 ár og 36% sjúklinga voru 65 ára eða eldri. Sextíu og fjögur prósent voru karlar, 53% voru hvítir, 21% voru svartir, 13% voru asískir. Algengustu samhliða sjúkdómarnir voru háþrýstingur (51%), offita (45%) og sykursýki af tegund 2 (31%). Dreifing samhliða sjúkdóma var svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur.

Um það bil 38,4% (208/541) sjúklinganna fengu 10 daga meðferð með remdesiviri.

Klíníski aðalendapunkturinn var tíminn fram að bata innan 29 daga frá slembiröðun, sem skilgreindur var sem sjúklingur útskrifaður af sjúkrahúsi (með eða án virknitakmarkana og með eða án súrefnisgjafar heima við) eða inniliggjandi án súrefnisgjafar eða stöðugrar læknismeðferðar. Miðgildi tímans fram að bata var 10 dagar hjá remdesivir hópnum samanborið við 15 daga í lyfleysuhópnum (batahlutfall 1,29; [95% CI 1,12 til 1,49], p < 0,001).

Enginn munur sást á tíma fram að bata við lagskiptingu sjúklinga með vægan- meðalalvarlegan sjúkdóm við skráningu (n=159). Miðgildi tíma fram að bata var 5 dagar í remdesivir hópnum og 7 dagar í lyfleysuhópnum (batahlutfall 1,10; [95% CI 0,8 til 1,53]). Líkur á framförum á raðkvarða í remdesivir hópnum á degi 15 samanborið við lyfleysuhópinn voru eftirfarandi: líkindahlutfall 1,2; [95% CI 0,7 til 2,2, p = 0,562].

Hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm við skráningu (n=903) var miðgildi tíma fram að bata 12 dagar í remdesivir hópnum og 19 dagar í lyfleysuhópnum (batahlutfall, 1,34; [95% CI 1,14 til 1,58]; p < 0,001. Líkur á framförum á raðkvarða í remdesivir hópnum á degi 15 samanborið við lyfleysuhópinn voru eftirfarandi: líkindahlutfall 1,6; [95% CI 1,3 til 2,0].

Í heildina voru líkur á framförum á raðkvarða meiri í remdesivir hópnum á degi 15 en í lyfleysuhópnum (líkindahlutfall 1,6; [95% CI 1,3 til 1,9], p < 0,001).

Dánartíðni hjá heildarþýðinu eftir 29 daga var 11,6% í remdesivir hópnum samanborið við 15,4% í lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall, 0,73; [95% CI 0,52 til 1,03]; p=0,07). Eftirá greining (post hoc) á dánartíðni eftir 29 daga samkvæmt raðkvarða kemur fram í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi dánartíðni eftir 29 daga samkvæmt raðkvarða[a] við upphaf—NIAID ACTT-1 rannsókn

	Raðskor við upphaf			
	5		**6**	
	Þörf á lágflæði súrefni		**Þörf á háflæði súrefni eða öndunaraðstoð án barkarennu**	
	Remdesivir (N=232)	Lyfleysa (N=203)	Remdesivir (N=95)	Lyfleysa (N=98)
Dánartíðni eftir 29 daga	4,1	12,8	21,8	20,6
Áhættuhlutfall[b] (95% CI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Ekki fyrirframskilgreind greining.
b Áhættuhlutfall fyrir undirhópa eftir raðskor við upphaf er fengið með ólagskiptu Cox hlutfalla áhættulíkani.

Rannsókn GS-US-540-5773 hjá sjúklingum með alvarlegan COVID-19
Í slembiraðaðri, opinni fjölsetra klínískri rannsókn (rannsókn 5773) með sjúklingum sem voru a.m.k. 12 ára með staðfesta SARS-CoV-2 sýkingu og súrefnismettun ≤ 94% í stofulofti og með lungnabólgu samkvæmt geislagreiningu, var gerður samanburður á 200 sjúklingum sem fengu remdesivir í 5 daga og 197 sjúklingum sem fengu remdesivir í 10 daga. Allir sjúklingarnir fengu 200 mg af remdesiviri á degi 1 og 100 mg einu sinni á dag næstu daga auk hefðbundinnar meðferðar. Aðalendapunkturinn var klínísk ástand á degi 14 metið á 7-punkta raðkvarða frá útskrift af sjúkrahúsi til aukins súrefnisgildis og öndunarstuðnings til andláts.

Líkur á framförum á degi 14 hjá sjúklingum sem fengu remdesivir í 10 daga samkvæmt slembivali samanborið við þá sem fengu remdesivir í 5 daga samkvæmt slembivali var 0,67 (líkindahlutfall); [95% CI 0,46 til 0,98]. Tölfræðilega marktækt ójafnvægi við upphaf m.t.t. klínísks ástands sást í rannsókninni. Eftir aðlögun á mismun hjá hópunum við upphaf voru líkur á framförum á degi 14 0,75 (líkindahlutfall)); [95% CI 0,51 til 1,12]. Auk þess var enginn tölfræðilega marktækur munur á batahlutfalli eða dauðsföllum á 5 daga og 10 daga hópunum eftir aðlögun á mismun hjá hópunum við upphaf. Dauðsfall af hvaða orsökum sem er eftir 28 daga var 12% hjá 5 daga meðferðarhópnum og 14% hjá 10 daga meðferðarhópnum.

Rannsókn GS-US-540-9012 hjá sjúklingum með staðfest COVID-19 sem eru í aukinni hættu á versnandi sjúkdómi

Slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á meðferð með remdesiviri á göngudeild hjá 562 sjúklingum m.a. 8 unglingum (12 ára og eldri og vega a.m.k. 40 kg) með staðfest COVID-19 og a.m.k. einn áhættuþátt fyrir versnandi sjúkdómi sem leiðir til sjúkrahúsinnlagnar. Áhættuþættir fyrir versnandi sjúkdómi voru meðal annars: aldur ≥ 60 ár, langvinnur lungnasjúkdómur, háþrýstingur, hjarta- og æðasjúkdómur eða heilaæðasjúkdómur, sykursýki, offita, ónæmisbæling, langvinnur vægur eða meðalalvarlegur nýrnasjúkdómur, langvinnur lifrarsjúkdómur, yfirstandandi krabbamein eða sigðkornasjúkdómur. Bólusettir sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingar sem fengu meðferð með remdesiviri fengu 200 mg á degi 1 og 100 mg einu sinni á dag næstu daga í samtals 3 daga í bláæð. Sjúklingum var slembiraðað 1:1, lagskipt eftir búsetu á hjúkrunarheimili (já/nei), aldri (< 60 ára miðað við ≥ 60 ára) og landsvæði (í Bandaríkjunum miðað við utan Bandaríkjanna) til að fá remdesivir (n=279) eða lyfleysu (n=283) ásamt hefðbundinni meðferð.

Í upphafi var meðalaldur 50 ár (30% sjúklinga voru 60 ára eða eldri); 52% voru karlar, 80% voru hvítir, 8% voru svartir, 2% voru asískir, 44% voru af rómönskum uppruna; miðgildi líkamsþyngdarstuðuls var 30,7 kg/m^2. Algengustu sjúkdómar voru sykursýki (62%), offita (56%) og háþrýstingur (48%). Miðgildistími (Q1, Q3) einkenna áður en meðferð hófst var 5 (3,6) dagar; miðgildi veirumagns í blóði var 6,3 $\log_{10}$ eintök/ml í upphafi. Jafnvægi var á lýðfræðilegum eiginleikum og sjúkdómseinkennum við upphaf hjá meðferðarhópunum sem fengu remdesivir og lyfleysu. Könnunargreining á valkvæðum lífmarkasýnum sýndi að 14,8% sjúklinga voru sermisjákvæðir í upphafi og 37,7% voru sermisneikvæðir (47,5% samþykktu ekki valkvæða söfnun lífmarka).

Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem voru lagðir inn í tengslum við COVID-19 (skilgreint sem a.m.k. 24 klst. á gjörgæslu) eða dauðsfall innan 28 daga af hvaða orsök sem er. Fram komu tilvik (innlögn í tengslum við COVID-19 eða dauðsfall innan 28 daga af hvaða orsök sem er) hjá 2 (0,7%) sjúklingum sem fengu meðferð með remdesiviri samanborið við 15 (5,3%) sjúklinga sem var samtímis slembiraðað til að fá lyfleysu, sem sýnir fram á 87% fækkun innlagna í tengslum við COVID-19 eða fækkun dauðsfalla af hvaða orsök sem er samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,134 [95% CI, 0,031 til 0,586]; p = 0,0076). Heildarlækkun áhættu var 4,6% (95% CI, 1,8% til 7,5%). Engin dauðsföll sáust á degi 28. Sex af 17 innlögnum voru hjá þátttakendum sem voru með þekkta mótefnastöðu í sermi (sermisjákvæðir: n=0 í remdesivir hópnum og n=2 í lyfleysuhópnum; sermisneikvæðir: n=2 í remdesivir hópnum og n=2 í lyfleysuhópnum). Ellefu af 17 innlögnum voru hjá þátttakendum í lyfleysuhópnum sem voru ekki með þekkta mótefnastöðu í sermi og engin innlögn í remdesivir hópnum. Ekki er hægt að draga ályktanir um verkun hjá undirhópum sem var lagskipt eftir mótefnastöðu í sermi vegna fárra sjúklinga með þekkta mótefnastöðu í sermi og fárra tilvika.

Rannsókn GS-US-540-5912 hjá sjúklingum með COVID-19 og skerta nýrnastarfsemi

Slembiröðuð, tvíblind, klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn GS-US-540-5912) þar sem lagt var mat á remdesivir 200 mg einu sinni á dag í einn dag og fylgt eftir með remdesivir 100 mg einu sinni á dag í 4 daga (alls í allt að 5 daga af gjöf í bláæð) hjá 243 fullorðnum sjúklingum inniliggjandi á sjúkrahúsi með staðfest COVID-19 smit og skerta nýrnastarfsemi. Í rannsókninni voru 90 sjúklingar (37%) með bráðan nýrnaskaða (skilgreint sem 50% aukning á kreatíníni í sermi á 48 klst. sem var viðvarandi í ≥ 6 klst. þrátt fyrir stuðningsmeðferð), 64 sjúklingar (26%) með langvinnan nýrnasjúkdóm (eGFR < 30 ml/mín.) og 89 sjúklingar (37%) með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín.) sem þurftu á blóðskilun að halda. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 lagskipt eftir nýrnasjúkdómi á lokastigi, þörf á háflæði súrefni, landsvæði (í Bandaríkjunum miðað við utan Bandaríkjanna) til að fá remdesivir (n=163) eða lyfleysu (n=80) ásamt hefðbundinni meðferð.

Í upphafi var meðalaldur 69 ár (62% sjúklinga voru 65 ára eða eldri); 57% voru karlar, 67% voru hvítir, 26% voru svartir og 3% voru asískir. Algengustu áhættuþættirnir við upphaf voru háþrýstingur (89%), sykursýki (79%) og hjarta- og æðasjúkdómur eða heilaæðasjúkdómur (51%). Dreifing áhættuþátta var svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur. Alls voru 45 sjúklingar (19%) á háflæði súrefni, 144 (59%) voru á lágflæði súrefni og 54 (22%) voru í stofulofti við upphaf; enginn sjúklingur var með

öndunaraðstoð með barkarennu. Alls 182 sjúklingar (75%) voru ekki á nýrnauppbótarmeðferð og 31 sjúklingur (13%) hafði fengið COVID-19 bóluefni. Rannsóknin lokaði of snemma af hagkvæmnisástæðum og úrtak var of lítið til þess hægt væri að meta aðalendapunkta verkunar (allar dánarorsakir eða öndunaraðstoð með barkarennu á degi 29) og aukaendapunkta verkunar vegna minni þátttöku en gert var ráð fyrir.

QT

Fyrirliggjandi forklínísk og klínísk gögn benda ekki til hættu á lengingu á QT-bili, en lenging á QT-bili hefur ekki verið metin að fullu hjá mönnum.

Börn

Rannsókn GS-US-540-5823 er stakarma, opin rannsókn þar sem lagt var mat á lyfjahvörf og öryggi remdesivirs hjá börnum minnst 28 daga gömul og vega a.m.k. 3 kg með COVID-19 (n=53). Verkunar-endapunktar voru aukaendapunktar greindir á lýsandi hátt og þess vegna ætti að túlka þá með varúð. Rannsóknin er yfirstandandi.

Sjúklingar sem vega ≥ 40 kg fengu 200 mg af remdesiviri á degi 1 og síðan remdesivir 100 mg einu sinni á dag næstu daga (þ.e. fullorðinsskammt); sjúklingar sem vega ≥ 3 kg til < 40 kg fengu remdesivir 5 mg/kg á degi 1 og síðan remdesivir 2,5 mg/kg einu sinni á dag næstu daga. Miðgildi (bil) útsetningar fyrir remdesiviri var 5 (1, 10) dagar.

Við upphaf var miðgildi aldurs 7 ár (á bilinu: 0,1 til 17 ára); 57% voru konur, miðgildi þyngdar var 24,6 kg (á bilinu: 4 kg til 192 kg). Alls voru 19 sjúklingar (37%) mjög feitir (aldurstengdur líkamsþyngdarstuðull ≥ 95. hundraðsmark); 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) og 4 (80%) sjúklingar í hópum 1, 2, 3, 4 og 8, í sömu röð. Alls voru 12 sjúklingar (23%) með öndunaraðstoð með barkarennu (2 stig á 7-punkta raðkvarða), 18 (34%) með öndunaraðstoð án barkarennu eða háflæði súrefni (3 stig); 10 (19%) voru á lágflæði súrefni (4 stig) og 13 (25%) voru í stofulofti (5 stig) við upphaf. Heildarmiðgildistími (Q1, Q3) einkenna var 5 (3, 7) dagar og sjúkrahúsinnlagna 1 (1, 3) dagur fyrir fyrsta skammt af remdesiviri.

Hjá öllum þátttakendum í rannsókninni voru breytingar á miðgildi (Q1, Q3) klínísks ástands frá upphafsgildi (metið á 7-punkta raðkvarða frá dauðsfalli [1 stig] til útskriftar af sjúkrahúsi [7 stig]) +2,0 (1,0; 4,0) punktar á degi 10. Hlutfall þeirra sem voru með raðskor ≤ 5 punkta við upphaf, og sýndu framfarir með tilliti til klínísks ástands ≥ 2 stig á degi 10 var 75,0% (39/52); miðgildi (Q1, Q3) tíma fram að bata var 7 (5, 16) dagar. Alls höfðu 60% sjúklinga verið útskrifaðir af sjúkrahúsi á degi 10. Flestir sjúklingarnir 92% (49/53) fengu minnst eitt lyf til viðbótar við remdesivir til meðferðar á COVID-19 m.a. ónæmistemprandi lyf og bólgueyðandi lyf. Þrír sjúklingar létust meðan á rannsókninni stóð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á remdesiviri hjá einum eða fleiri undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 og 5.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf remdesivirs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með COVID-19.

Frásog

Lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar remdesivirs og aðalumbrotsefnis þess í blóðrásinni, GS-441524, hafa verið metnir hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Eftir gjöf á fullorðinsskömmtum af remdesiviri í blóð kom hámarksþéttni í plasma fram við lok innrennslisins, óháð skammti, og lækkaði hratt eftir það með helmingunartíma sem nam u.þ.b. 1 klst. Hámarksþéttni GS-441524 í plasma kom fram 1,5 til 2,0 klst. eftir upphaf 30 mínútna innrennslis.

Dreifing

Remdesivir er u.þ.b. 93% bundið plasma próteinum manna (ex-vivo upplýsingar) þar sem óbundinn hluti er á bilinu 6,4% til 7,4%. Binding er óháð lyfjaþéttni á bilinu 1 til 10 µM og ekkert bendir til mettunar remdesivir bindingar. Eftir gjöf á stökum 150 mg skammti af [^{14}C]-remdesiviri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall ^{14}C-geislavirkni milli blóðs og plasma u.þ.b. 0,68 eftir 15 mínútur frá upphafi innrennslisins, það jókst með tímanum og náði hlutfallinu 1,0 eftir 5 klst., sem bendir til mismunandi dreifingar remdesivirs og umbrotsefna þess í plasma eða frumuhlutum blóðs.

Umbrot

Remdesivir umbrotnar að stærstum hluta í lyfjafræðilega virku núkleósíðahliðstæðuna trífosfat GS-443902 (myndast innan í frumu). Leiðin fyrir efnaskiptavirkjun felur í sér vatnsrof með esterösum, sem leiðir til myndunar milliumbrotsefnisins GS-704277. Í lifrinni eru karboxýlesterasi 1 og kathepsín A esterasarnir ábyrgir fyrir 80% og 10% af umbroti remdesivirs, í sömu röð. Klofnun fosfóramídats og fosfórun í kjölfarið mynda virka trífosfatið, GS-443902. Affosfórun allra fosfóruðu umbrotsefnanna getur leitt til myndunar núkleósíð umbrotsefnisins GS-441524 sem sjálft er ekki endurfosfórað á skilvirkan hátt. Fjarlæging cýaníðs úr remdesiviri og/eða umbrotsefnum þess með ródanmiðlaðri umbreytingu í kjölfarið leiðir til myndunar thiocýanatanjónar. Magn thiocýanats sem greindist eftir gjöf 100 mg og 200 mg skammta af remdesiviri reyndist vera marktækt undir innrænum gildum í plasma hjá mönnum.

Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum 150 mg skammti af [^{14}C]-remdesiviri í blóð, var heildarendurheimt skammtsins að meðaltali 92%, þar af endurheimtust 74% í þvagi og 18% í hægðum. Meirihluti remdesivir skammtsins sem endurheimtist í þvagi var GS-441524 (49%) en 10% var endurheimtur sem remdesivir. Þessar niðurstöður benda til þess að úthreinsun um nýru sé helsta brotthvarfsleið GS-441524. Miðgildi lokahelmingunartíma remdesivirs var u.þ.b. 1 klst. og GS-441524 u.þ.b. 27 klst.

Lyfjahvörf remdesivirs og umbrotsefna hjá fullorðnum með COVID-19

Lyfjahvarfaútsetning fyrir remdesiviri og umbrotsefnum þess hjá fullorðnum með COVID-19 kemur fram í töflu 8.

Tafla 8: Lyfjahvarfabreytur[a] eftir marga skammta fyrir remdesivir og umbrotsefni (GS-441524 og GS-704277) eftir gjöf í blóð með remdesivir 100 mg hjá fullorðnum með COVID-19

Breytur Meðaltal[b] (95%CI)	**Remdesivir**	**GS-441524**	**GS-704277**
C_{max} (ng/ml)	2.700 (2.440; 2.990)	143 (135; 152)	198 (180; 218)
AUC_{tau} (ng•klst./ml)	1.710 (1.480; 1.980)	2.410 (2.250; 2.580)	392 (348; 442)
C_{tau} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5; 66,8)	ND

CI=öryggisbil; ND=finnst ekki (not detectable) (24 klst. eftir skammtagjöf).

a. Mat á lyfjahvörfum þýðis sem fékk remdesivir gefið sem 30 mínútna innrennsli í blóð í 3 daga (rannsókn GS-US-540-9012, n=147).

b. Mat á margfeldismeðaltali.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Kyn, kynþáttur og aldur

Byggt á kyni, kynþætti og aldri var munur á lyfjahvörfum fyrir útsetningu fyrir remdesiviri metinn með greiningu á lyfjahvörfum þýðis. Kyn og kynþáttur höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf remdesivirs og umbrotsefna þess (GS-704277 og GS-441524). Lyfjahvarfafræðileg útsetning GS-441524

umbrotsefnisins var lítilsháttar aukin hjá inniliggjandi COVID-19 sjúklingum ≥ 60 ára, hins vegar er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum.

Meðganga
Í CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) rannsókninni var meðalútsetning (AUC_{tau}, C_{max} og C_{tau}) fyrir remdesiviri og umbrotsefnum þess (GS-441524 og GS-704277) sambærileg hjá þunguðum konum og konum á barneignaraldri sem ekki voru þungaðar.

Börn
Þýðislíkön fyrir lyfjahvörf remdesivirs og umbrotsefna þess í blóði (GS-704277 og GS-441524) voru byggð upp með því að taka saman gögn úr rannsóknum á heilbrigðum þátttakendum og fullorðnum og börnum með COVID-19 til að áætla lyfjahvarfaútsetningu hjá 50 börnum á aldrinum ≥ 28 daga til < 18 ára sem voru ≥ 3 kg (rannsókn GS-US-540-5823) (tafla 9). Margfeldismeðaltal útsetningar (AUC_{tau}, C_{max} og C_{tau}) hjá þessum sjúklingum við gefna skammta var hærra fyrir remdesivir (44% til 147%), GS-441524 (-21% til 25%) og GS-704277 (7% til 91%) samanborið við fullorðna sjúklinga inniliggjandi á sjúkrahúsi með COVID-19. Aukningin var ekki talin klínískt marktæk.

Tafla 9: Mat á lyfjahvörfum[a] við jafnvægi remdesivirs í plasma, GS-441524 og GS-704277 hjá börnum og fullorðnum inniliggjandi á sjúkrahúsi með COVID-19

Breytur miðgildi[b]	**Börn**					**Fullorðnir inniliggjandi sjúklingar (N=277)**
	Hópur 1	**Hópur 8**	**Hópur 2**	**Hópur 3**	**Hópur 4**	
	12 til <18 ára og vega ≥40 kg (N=12)	**<12 ára og vega ≥40 kg (N=5)**	**28 daga til <18 ára og vega 20 til <40 kg (N=12)**	**28 daga til <18 ára og vega 12 til <20 kg (N=11)**	**28 daga til <18 ára og vega 3 til <12 kg (N=10)**	
Remdesivir						
C_{max} (ng/ml)	3.910	3.920	5.680	5.530	4.900	2.650
AUC_{tau} (klst.•ng/ml)	2.470	2.280	3.500	3.910	2.930	1.590
GS-441524						
C_{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC_{tau} (klst.•ng/ml)	3.460	2.640	2.870	2.400	2.770	3.060
C_{tau} (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C_{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC_{tau} (klst.•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Líkt var eftir lyfjahvarfabreytum með því að nota lyfjahvarfalíkan byggt á þýði þar sem innrennslistími remdesivirs var 0,5 klst.
b Mat á margfeldismeðaltali.
Börn á sjúkrahúsi eru úr rannsókn GS-US-540-5823; sjúklingar fengu 200 mg á degi 1, síðan remdesivir 100 mg einu sinni á dag næstu daga (hópur 1 og 8) eða 5 mg/kg á degi 1, síðan remdesivir 2,5 mg/kg einu sinni á dag næstu daga (hópur 2-4) þar sem heildarmeðferðarlengd var allt að 10 dagar.
Fullorðnir sjúklingar á sjúkrahúsi eru úr rannsókn CO-US-540-5844 (3. stigs slembiröðuð rannsókn þar sem lagt var mat á öryggi og veiruhamlandi verkun remdesivirs hjá sjúklingum með alvarlegan COVID-19 sjúkdóm); sjúklingar fengu 200 mg á degi 1 og síðan remdesivir 100 mg einu sinni á dag næstu daga (heildarmeðferðarlengd var 10 dagar).

Skert nýrnastarfsemi
Lyfjahvörf remdesivirs og umbrotsefna þess (GS-441524 og GS-704277) og hjálparefnisins betadex súlfóbútýleter natríum voru metin hjá heilbrigðum þátttakendum með vægt skerta (eGFR 60-89 ml/mín.), meðalskerta (eGFR 30-59 ml/mín.), verulega skerta (eGFR 15-29 ml/mín.) nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín.) í blóðskilun eða ekki í blóðskilun eftir stakan skammt af allt að 100 mg af remdesiviri (tafla 10); og í 3. stigs rannsókn á COVID-19 sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín.) sem fengu remdesivir 200 mg á degi 1 sem fylgt var eftir með 100 mg frá degi 2 til dags 5 (tafla 11).

Nýrnastarfsemi eða tímasetning lyfjagjafar remdesivirs í kringum skilun hafði ekki áhrif á lyfjahvarfaútsetningu remdesivirs. Útsetning fyrir GS-704277, GS-441524 og betadex súlfóbútýleter natríum var allt að 2,8-falt, 7,9-falt og 26-falt hærri, í sömu röð, hjá þeim sem voru með skerta

nýrnastarfsemi en þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi sem ekki er talið skipta máli klínískt samkvæmt takmörkuðum fyrirliggjandi upplýsingum.

Ekki þarf að aðlaga skammta remdesivirs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þeim sem eru í skilun.

Tafla 10: Tölfræðilegur samanburður á lyfjahvarfabreytum[a] fyrir stakan skammt af remdesiviri og umbrotsefnum þess (GS-441524 og GS-704277) hjá fullorðnum með skerta nýrnastarfsemi[b] (vægt skerta, meðalskerta, verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi) og fullorðnum einstaklingum[a] með eðlilega nýrnastarfsemi

GLSM hlutfall[c] (90%CI)	**60-89 ml/mín. N=10**	**30-59 ml/mín. N=10**	**15-29 ml/mín. N=10**	**<15 ml/mín.**		
				Fyrir blóðskilun N=6	**Eftir blóðskilun N=6**	**Ekki skilun 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} (klst.•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] (klst.•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} (klst.•ng/ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

CI=Öryggisbil; GLSM = margfeldismeðaltal minnstu fervika

a Útsetning var metin með greiningu sem byggir ekki á hólfum úr ákveðinni 1. stigs rannsókn GS-US-540-9015 á skertri nýrnastarfsemi; stakir skammtar allt að 100 mg voru gefnir; sérhver einstaklingur með skerta nýrnastarfsemi var paraður við fullorðinn einstakling með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín/1,73 m^2) af sama kyni, með svipaðan líkamsþyngdarstuðul (BMI (± 20%)) og aldur (± 10 ár)
Einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi og paraðir fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi fengu sömu skammta af remdesiviri

b eGFR var reiknað út í ml/mín./1,73 m^2 frá jöfnunni, breytingar á mataræði við nýrnasjúkdóm

c Hlutfall reiknað út frá samanburði á lyfjahvarfabreytum úr prófi (einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi) sem viðmið (einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi)

d $AUC_{0\text{-}72klst.}$ hjá einstaklingum í blóðskilun

Tafla 11: Lyfjahvarfabreytur[a] fyrir remdesivir og umbrotsefni þess (GS-441524 og GS-704277) eftir gjöf remdesivirs í bláæð (200 mg á degi 1 fylgt eftir með 100 mg á dag, daga 2-5) hjá fullorðnum með COVID-19 og verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²)

Breyta **Meðalgildi[b] (5., 95. hundraðsmark)**	**Remdesivir**	**GS-441524**	**GS-704277**
C_{max} (ng/ml)	3.850 (1.530; 8.720)	703 (343; 1.250)	378 (127; 959)
AUC_{tau} (klst.•ng/ml)	2.950 (1.390; 8.370)	15.400 (7.220; 27.900)	1.540 (767; 3.880)

a Mat á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum fyrir 30 mínútna innrennsli remdesivirs í 5 daga (rannsókn GS-US-540-5912, n=90).
b Mat á margfeldismeðaltali.

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf remdesivirs og umbrotsefna þess (GS-441524 og GS-704277) voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi Child-Pugh flokkur B eða C) eftir stakan 100 mg skammt af remdesiviri. Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi var meðalútsetning (AUC_{inf}, C_{max}) fyrir remdesiviri og GS-704277 sambærileg við meðalskerta lifrarstarfsemi og allt að 2,4 falt hærri við verulega skerta lifrarstarfsemi, en aukningin var þó ekki talin skipta máli klínískt.

Innlagnir
Lyfjahvarfafræðileg útsetning fyrir remdesiviri hjá inniliggjandi sjúklingum með alvarlega COVID-19 lungnabólgu var almennt innan útsetningarbils hjá sjúklingum sem ekki voru inniliggjandi. Lítilsháttar hækkun var á gildum GS-704277 og GS-441524 umbrotsefnanna.

Milliverkanir
Remdesivir hamlaði CYP3A4 *in vitro* (sjá kafla 4.5). Við lífeðlisfræðilega viðeigandi þéttni (jafnvægi) hamlaði remdesivir eða umbrotsefni þess, GS-441524 og GS-704277, ekki CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vitro*. Remdesivir er ekki tímaháður hemill CYP450 ensíma *in vitro*.

Remdesivir örvaði CYP1A2 og hugsanlega CYP3A4, en ekki CYP2B6 *in vitro* (sjá kafla 4.5).

In vitro gögn benda ekki til klínískt mikilvægrar hömlunar UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 eða 2B7 fyrir tilstilli remdesivirs eða umbrotsefna þess, GS-441524 og GS-704277. Remdesivir, en ekki umbrotsefni þess, hamlaði UGT1A1 *in vitro*.

Fyrir GS-441524 og GS-704277, var UGT1A3 eina ensímið þar sem fannst umbrot.

Remdesivir hamlaði OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro* (sjá kafla 4.5).

Remdesivir og umbrotsefni þess ollu ekki hömlun PgP og BCRP *in vitro* við lífeðlisfræðilega viðeigandi þéttni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræði

Eftir að rhesus apar og rottur fengu remdesivir í bláæð (hægur hleðsluskammtur) sáust alvarlegar eiturverkanir á nýru eftir skammvinna meðferð. Hjá karlkyns rhesus öpum sem fengu skammtana 5, 10 og 20 mg/kg/dag í 7 daga olli hækkun á meðalgildi þvagefnis og hækkun á meðalgildi kreatíníns rýrnun í nýrnapíplum, lútsækni og massamyndun (casts) í öllum skömmtum, sem og ófyrirséðu dauðsfalli hjá einu dýri við skammtinn 20 mg/kg/dag. Hjá rottum sem fengu skammta > 3 mg/kg/dag í allt að 4 vikur komu fram niðurstöður sem bentu til nýrnaskaða og/eða vanstarfsemi nýrna. Altæk útsetning (AUC) fyrir aðalumbrotsefni remdesivirs í blóðrásinni (GS-441524) var 0,1-föld (hjá öpum

við 5 mg/kg/dag) og 0,3-föld (hjá rottum við 3 mg/kg/dag) útsetning hjá mönnum eftir gjöf í bláæð við ráðlagðan skammt handa mönnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Langtímarannsóknir á dýrum til að meta krabbameinsvaldandi áhrif remdesivirs hafa ekki verið framkvæmdar.

Stökkbreytandi áhrif

Remdesivir olli ekki eiturverkunum á erfðaefni í röð prófana, þar með talið framköllun stökkbreytinga í bakteríum, litningafrávikum með notkun á útlægum eitilfrumum í blóði og í *in vivo* smákjarnaprófunum hjá rottum.

Eiturverkanir á æxlun

Fækkun gulbúa, fjölda hreiðrunarstaða og lífvænlegra fósturvísa, sáust þegar remdesivir var gefið kvenrottum daglega í bláæð í skammti sem olli altækum eiturverkunum (10 mg/kg/dag) 14 dögum fyrir mökun og meðan á getnaði stóð. Útsetning aðalumbrotsefnisins í blóðrásinni (GS-441524) var 1,3-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt handa mönnum. Engin áhrif komu fram á æxlun kvendýra (pörun, frjósemi og getnað) við þessa skammta.

Hjá rottum og kanínum sýndi remdesivir ekki fram á nein skaðleg áhrif á þroska fósturvísis og fósturs þegar það var gefið ungafullum dýrum við altæka útsetningu (AUC) fyrir aðalumbrotsefni remdesivirs í blóðrásinni (GS-441524) sem var allt að 4-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt handa mönnum.

Hjá rottum komu engar aukaverkanir á þroska fyrir eða eftir fæðingu í ljós við altæka útsetningu (AUC) fyrir aðalumbrotsefni remdesivirs í blóðrásinni (GS-441524) sem var sambærileg við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt handa mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Betadex súlfóbútýleter natríum
Saltsýra (til stillingar á sýrustigi) (E507)
Natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi) (E524)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við eða gefa það samtímis öðrum lyfjum í sömu tilteknu línu nema þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös

4 ár

Blandað og þynnt innrennslislyf, lausn

Geymið þynnt remdesivir innrennslislyf, lausn í allt að 24 klst. við lægri hita en 25°C eða 48 klst. í kæli (2°C – 8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymslu.
Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri af gerð I með gúmmítappa og álinnsigli með smelluloki.

Pakkningastærð: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúið innrennslislyfið, lausnina við smitgátaraðstæður sama dag og gefa á lyfið. Remdesivir þarf að skoða með tilliti til agna og mislitunar áður en það er gefið, eftir því sem lausn og ílát leyfa. Ef vart verður við annað hvort, þarf að farga lausninni og undirbúa nýja lausn.

Remdesivir þarf að blanda með 19 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn áður en það er gefið með innrennsli í bláæð á 30 til 120 mínútum.

<u>Undirbúningur remdesivir innrennslislyfs, lausnar</u>

Blöndun
Takið til nauðsynlegan fjölda einnota hettuglasa. Fyrir hvert hettuglas:

- Blandið remdesivir stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn að viðhafðri smitgát með því að bæta við 19 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með sprautu og nál af viðeigandi stærð fyrir hvert hettuglas og stingið nálinni í miðju tappans á hettuglasinu.
    - Fargið hettuglasinu ef lofttæmi dregur sæfða vatnið fyrir stungulyf ekki yfir í hettuglasið.
- Notið eingöngu **sæft vatn** fyrir stungulyf við blöndun remdesivir duftsins.
- Hristið hettuglasið strax í 30 sekúndur.
- Leyfið innihaldi hettuglassins að setjast í 2 til 3 mínútur. Þetta á að mynda tæra lausn.
- Ef innihald hettuglassins hefur ekki leyst upp að fullu, skal hrista hettuglasið aftur í 30 sekúndur og láta innihaldið setjast í 2 til 3 mínútur. Endurtakið þetta eftir þörfum þar til innihald hettuglassins hefur leyst upp að fullu.
- Skoðið hettuglasið til að tryggja að lok ílátsins sé gallalaust og lausnin sé laus við agnir.
- Þynnið strax eftir blöndun.

Þynning
Gæta skal varúðar til að koma í veg fyrir örverumengun af gáleysi. Þar sem ekkert rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni er í lyfinu, þarf að nota smitgátartækni við undirbúning endanlegrar lausnar til inndælingar. Mælt er með því að gefa lyfið strax eftir undirbúning ef mögulegt er.

Fullorðnir og börn (sem vega a.m.k. 40 kg)

- Notið töflu 12 til að ákvarða rúmmál natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs, lausnar sem draga á úr innrennslispokanum.

Tafla 12: Ráðlagðar leiðbeiningar um þynningu – blandaður remdesivir stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Remdesivir skammtur	Rúmmál natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslispoka sem nota á	Rúmmál sem á að draga upp og farga úr natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslispoka	Nauðsynlegt rúmmál af blönduðu remdesiviri
200 mg (2 hettuglös)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 hettuglas)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

ATHUGIÐ: Eingöngu sjúklingar með verulega takmörkun á vökvainntekt, t.d. með brátt andnauðarheilkenni hjá fullorðnum (ARDS) eða nýrnabilun, skulu fá 100 ml.

- Dragið upp nauðsynlegt rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml úr pokanum og fargið því samkvæmt leiðbeiningum í töflu 12. Notið sprautu og nál í viðeigandi stærð.
- Dragið upp nauðsynlegt rúmmál af blönduðum remdesivirmeð sprautu í viðeigandi stærð samkvæmt leiðbeiningum í töflu 12. Fargið öllum afgangi sem er eftir í remdesivir hettuglasinu.
- Flytjið nauðsynlegt rúmmál af blönduðum remdesivir í viðkomandi innrennslispoka.
- Snúið pokanum varlega 20 sinnum til að blanda lausnina í pokanum. Má ekki hrista.
- Tilbúna lausnin er stöðug í 24 klst. við stofuhita (20°C til 25°C) eða 48 klst. í kæli (2°C til 8°C).

Börn (minnst 4 vikna og vega 3 kg til allt að 40 kg)
- Þynnið remdesivir 100 mg/20 ml (5 mg/ml) þykknið frekar í ákveðinn styrkleika sem er 1,25 mg/ml með 0,9% natríumklóríð.
- Heildarinnrennslismagn sem þarf af remdesivir 1,25 mg/ml innrennslislyfi er reiknað út frá skammtaáætlun fyrir börn sem byggist á þyngd og er 5 mg/kg fyrir hleðsluskammt og 2,5 mg/kg fyrir hvern viðhaldsskammt.
- Notið litla 0,9% natríumklóríð innrennslispoka (t.d. 25, 50 eða 100 ml) eða viðeigandi stærð af sprautu fyrir skammta handa börnum. Ráðlagður skammtur er gefinn með innrennsli í bláæð og fer heildarrúmmál þess eftir skammtastærð, þannig að þéttni remdesivirs í innrennslislausninni sé 1,25 mg/ml.
- Nota má sprautu fyrir rúmmál <50 ml.

Eftir að innrennslinu er lokið skal skola með a.m.k. 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1459/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. júlí 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. apríl 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR HETTUGLAS (STOFN FYRIR INNRENNSLISÞYKKNI, LAUSN)

1. HEITI LYFS

Veklury 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
remdesivir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af remdesiviri (5 mg/ml eftir blöndun).

3. HJÁLPAREFNI

Það inniheldur einnig betadex súlfóbútýleter natríum, saltsýru og natríumhýdroxíð, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1459/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

QR-kóði skal fylgja www.veklury.eu

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI (STOFN FYRIR INNRENNSLISÞYKKNI, LAUSN)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Veklury 100 mg þykknisstofn
remdesivir
Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 mg/ml eftir blöndun

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Veklury 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
remdesivir

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Ef Veklury hefur verið ávísað fyrir barn skaltu athuga að allar upplýsingar í fylgiseðlinum eiga við um barnið (lestu því „barnið“ í staðinn fyrir „þú“).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Veklury og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Veklury
3. Hvernig þér er gefið Veklury
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Veklury
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Veklury og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Veklury er remdesivir. Það er veirulyf sem notað er til meðferðar á COVID-19.

COVID-19 orsakast af veiru sem kallast kórónuveira. Veklury kemur í veg fyrir að veiran fjölgi sér í frumum og kemur þannig í veg fyrir að veiran fjölgi sér í líkamanum. Þetta getur hjálpað líkamanum við að sigrast á veirusýkingunni og getur stuðlað að því að þú náir bata fyrr.

Veklury er gefið til meðferðar við COVID-19 hjá:
- fullorðnum og börnum (minnst 4 vikna og vega a.m.k. 3 kg) sem eru með lungnabólgu og þurfa súrefnisgjöf til að hjálpa þeim við öndun en eru ekki í öndunarvél.
- fullorðnum og börnum (sem vega a.m.k. 40 kg) sem þurfa ekki súrefnisgjöf og eru í hættu á versnun yfir í alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Veklury

Þér er venjulega ekki gefið Veklury:
- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir remdesiviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

→ **Leitaðu ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum eins fljótt og hægt er** ef þetta á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Veklury er notað:

- **ef þú ert með nýrnakvilla.** Læknirinn gæti fylgst með þér ef þú ert með nýrnakvilla til þess að tryggja öryggi þitt.
- **ef þú ert ónæmisbæld(ur).** Læknirinn gæti fylgst nánar með þér ef ónæmiskerfið er ekki með fulla virkni til að tryggja að meðferðin hafi áhrif.

Viðbrögð í kjölfar innrennslisins
Veklury getur valdið ofnæmisviðbrögðum í kjölfar og meðan á innrennslinu stendur þ. á m. bráðaofnæmiskasti (skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð). Ofnæmisviðbrögð hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram. Ekki er hægt að meta tíðni bráðaofnæmiskasts út frá fyrirliggjandi gögnum. Einkenni geta m.a. verið:

- Breytingar á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni.
- Lágt súrefnisgildi í blóði
- Hár hiti
- Mæði, hvæsandi öndun
- Bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofsabjúgur)
- Útbrot
- Ógleði
- Uppköst
- Svitnun
- Hrollur.

→ **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita** ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.

Blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur
Ef þér er ávísað Veklury verðurðu hugsanlega látin(n) undirgangast blóðrannsóknir áður en meðferð hefst. Sjúklingar sem fá meðferð með Veklury verða hugsanlega látnir undirgangast blóðrannsóknir meðan á henni stendur, samkvæmt ákvörðun heilbrigðisstarfsmanns. Þessar rannsóknir eru til að athuga hvort nýrnakvillar séu til staðar.

Börn og unglingar
Veklury á ekki að gefa börnum yngri en 4 vikna eða börnum sem vega minna en 3 kg. Ekki er vitað nægilega mikið um lyfið til að hægt sé að gefa það þessum hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Veklury
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Ekki má taka klórókín eða hýdroxýklórókín á sama tíma og Veklury.

→ **Láttu lækninn vita ef þú tekur einhver af þessum lyfjum**

Meðganga og brjóstagjöf
Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert þunguð eða gætir verið þunguð. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að tryggja að Veklury sé öruggt til notkunar á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Veklury á eingöngu að gefa ef hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móðurina og ófædda barnið. **Þú skalt ræða við lækninn um þörfina á að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Veklury stendur.**

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með barn á brjósti. Veklury berst í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Vegna takmarkaðrar reynslu af notkun við brjóstagjöf skaltu ræða það vandlega við lækninn hvort þú eigir að halda áfram brjóstagjöf eða hætta henni meðan á meðferð með Veklury stendur.

Akstur og notkun véla
Ekki er gert ráð fyrir að Veklury hafi áhrif á hæfni þína til aksturs.

Veklury inniheldur sýklódextrín
Lyfið inniheldur 3 g af betadex súlfóbútýleter natríum í hverjum 100 mg skammti af Veklury (6 g í upphafsskammtinum). Þetta innihaldsefni er *sýklódextrín bindiefni* sem hjálpar lyfinu að dreifast um líkamann.

Veklury inniheldur natríum
Lyfið inniheldur 212 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverri 100 mg skammtaeiningu. Þetta jafngildir 10,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig þér er gefið Veklury

Hjúkrunarfræðingur eða læknir mun gefa þér Veklury sem dreypi í bláæð (*innrennsli í bláæð*) á 30 til 120 mínútum, einu sinni á dag. Fylgst verður náið með þér meðan á meðferðinni stendur.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og börn

	Fullorðnir	**Börn (sem vega a.m.k. 40 kg)**	**Börn minnst 4 vikna (sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg)**
Dagur 1 (stakur upphafsskammtur)	200 mg	200 mg	5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar
Dagur 2 og áfram (einu sinni á dag)	100 mg	100 mg	2,5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar

Lengd meðferðar

	Fullorðnir	**Börn (sem vega a.m.k. 40 kg)**	**Börn minnst 4 vikna (sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg)**
Sjúklingar með **lungnabólgu og þurfa súrefnisgjöf**	Daglega **í minnst 5 daga.** Má lengja í allt að **10 daga**.	Daglega **í minnst 5 daga.** Má lengja í allt að **10 daga.**	Daglega í allt að **10 daga.**
Sjúklingar sem **þurfa ekki súrefnisgjöf** og eru í aukinni hættu á versnun yfir í alvarlegan COVID-19 sjúkdóm	Daglega í **3 daga**, byrjað innan 7 daga frá fyrstu einkennum COVID-19.	Daglega í **3 daga**, byrjað innan 7 daga frá fyrstu einkennum COVID-19.	Á ekki við.

Sjá *Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn* þar sem finna má upplýsingar um gjöf Veklury innrennslis.

Ef þér er gefið meira eða minna Veklury en mælt er fyrir um
Þar sem Veklury er eingöngu gefið af heilbrigðisstarfsmanni, er ólíklegt að þér verði gefið of mikið eða of lítið. Ef þér hefur verið gefinn aukaskammtur eða ef skammtur gleymdist, **skaltu láta hjúkrunarfræðinginn eða lækninn vita án tafar.**

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið eða orðið alvarlegar:

Mjög sjaldgæfar
(geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 sjúklingum)

- Ofnæmisviðbrögð í kjölfar eða meðan á inndælingunni stendur. Einkenni geta verið:
  - Breytingar á blóðþrýstingi eða hjartslætti
  - Lágt súrefnismagn í blóði
  - Hár hiti
  - Mæði, másandi öndun
  - Bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)
  - Útbrot
  - Ógleði
  - Uppköst
  - Svitamyndun
  - Hrollur

Tíðni ekki þekkt
(ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.)

- Bráðaofnæmiskast, ofnæmislost (skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð)

Einkennin eru þau sömu og við ofnæmisviðbrögð en viðbrögðin eru miklu alvarlegri og þarfnast bráðrar læknismeðferðar.

- Hægur sínustaktur (hjartað slær hægar en eðlilegt er).

→ **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita** ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir
(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- Blóðrannsóknir geta sýnt aukningu á lifrarensímum sem kallast *transamínasar*.
- Blóðrannsóknir geta sýnt að það taki lengri tíma fyrir blóðið að storkna

Algengar aukaverkanir
(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- Höfuðverkur
- Ógleði
- Útbrot

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Veklury

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

- **Fyrir notkun** eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður lyfsins.
- **Eftir blöndun** þarf að þynna Veklury strax.
- **Eftir að Veklury hefur verið þynnt** skal nota það strax. Ef nauðsyn krefur má geyma poka með þynntri lausn í allt að 24 klst. við lægri hita en 25°C eða í allt að 48 klst. í kæli. Ekki skal láta meira en 48 klst. líða á milli þynningar og lyfjagjafar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Veklury inniheldur
- **Virka innihaldsefnið** er remdesivir. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg.
- **Önnur innihaldsefni** eru: betadex súlfóbútýleter natríum, saltsýra og natríumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Veklury og pakkningastærðir
Veklury 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er hvítt, beinhvítt eða gult duft, til blöndunar og síðan til þynningar með natríumklóríðlausn áður en það er gefið með innrennsli í bláæð. Lyfið er afgreitt í einnota hettuglasi úr glæru gleri.

Veklury er fáanlegt í öskjum sem innihalda 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Írland
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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Skannaðu kóðann hér fyrir neðan með farsíma til að fá þessar upplýsingar á mismunandi tungumálum.

QR-kóði skal fylgja www.veklury.eu

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:
Frekari upplýsingar má finna í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Veklury 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
remdesivir

Hvert einnota hettuglas inniheldur 100 mg af remdesiviri sem hvítt, beinhvítt eða gult duft til blöndunar og þynningar.

Samantekt á meðferð

Veklury er notað til meðferðar á COVID-19 hjá:

- fullorðnum og börnum (minnst 4 vikna og vega a.m.k. 3 kg) með lungnabólgu sem þurfa súrefnisgjöf (með lágflæði eða háflæði súrefnis eða öndunaraðstoð án barkarennu í upphafi meðferðar)
- fullorðnum og börnum (sem vega a.m.k. 40 kg) sem þurfa ekki súrefnisgjöf og eru í hættu á versnun yfir í alvarlegan COVID-19 sjúkdóm

Gefa skal Veklury með innrennsli í bláæð á 30 til 120 mínútum í 0,9% natríumklóríði sem er að heildarrúmmáli 25 ml, 50 ml, 100 ml eða 250 ml.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og börn

	Fullorðnir	**Börn (sem vega a.m.k. 40 kg)**	**Börn minnst 4 vikna (sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg)**
Dagur 1 (stakur hleðsluskammtur)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Dagur 2 og áfram (einu sinni á dag)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tafla 2: Meðferðarlengd

	Fullorðnir	**Börn (sem vega a.m.k. 40 kg)**	**Börn minnst 4 vikna (sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg)**
Sjúklingar með **lungnabólgu og þurfa súrefnisgjöf**	Daglega í **minnst 5 daga** og **ekki lengur en í 10 daga.**	Daglega í **minnst 5 daga** og **ekki lengur en í 10 daga.**	Daglega í allt að **10 daga.**
Sjúklingar sem **þurfa ekki súrefnisgjöf** og eru í **aukinni hættu á versnun yfir í alvarlegan COVID-19 sjúkdóm**	Daglega í **3 daga**, meðferð hafin eins fljótt og mögulegt er eftir greiningu á COVID-19 og innan 7 daga frá fyrstu einkennum.	Daglega í **3 daga**, meðferð hafin eins fljótt og mögulegt er eftir greiningu á COVID-19 og innan 7 daga frá fyrstu einkennum.	Á ekki við.

Blanda þarf duftið með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna síðan með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn við smitgátaraðstæður. Gefið þynntu lausnina strax.

Eftir því sem við á klínískt á að ákvarða nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst og meðan á gjöf remdesivirs stendur.

Fylgist með sjúklingnum m.t.t. aukaverkana meðan á innrennslinu stendur og eftir að því er lokið. Upplýsingar um hvernig tilkynna skuli aukaverkanir má finna hér fyrir neðan.

Blandið duftið

Blanda þarf duftið í hverju einnota hettuglasi og þynna síðan við smitgátaraðstæður.

- Bætið 19 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með því að nota sprautu og nál af viðeigandi stærð fyrir hvert hettuglas og stingið nálinni í miðju tappans á hettuglasinu. Þetta gefur lausn sem inniheldur 5 mg/ml af remdesiviri.
    - Fargið hettuglasinu ef lofttæmi dregur sæfða vatnið ekki yfir í hettuglasið.
- Notið eingöngu **sæft vatn** fyrir stungulyf við blöndun remdesivir duftsins.
- Hristið hettuglasið strax í 30 sekúndur.
- Leyfið innihaldi hettuglassins að setjast í 2 til 3 mínútur. Þetta ætti að mynda tæra lausn.
- Ef innihald hettuglassins hefur ekki leyst upp að fullu, skal hrista hettuglasið aftur í 30 sekúndur og láta innihaldið setjast í 2 til 3 mínútur. Endurtakið þetta eftir þörfum þar til innihald hettuglassins hefur leyst upp að fullu.
- Skoðið hettuglasið til að tryggja að lok ílátsins sé gallalaust.
- Lausnina má aðeins nota ef hún er tær og laus við agnir.
- Þynnið strax eftir blöndun.

Þynna skal þykknið með natríumklóríðlausn

Þynna þarf blandað Veklury með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn við smitgátaraðstæður.

Leiðbeiningar um þynningu fyrir fullorðna og börn sem vega a.m.k. 40 kg

Notið töflu 3 til að ákvarða hversu mikið af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn á að taka úr innrennslispokanum.

Tafla 3: Leiðbeiningar um þynningu

Skammtur	Stærð innrennslispoka sem á að nota	Hve mikið af natríumklóríðlausn á að draga úr innrennslispokanum og farga	Rúmmál blandaðs Veklury
200 mg (2 hettuglös)	250 ml	**40 ml**	2 × 20 ml
	100 ml	**40 ml**	2 × 20 ml
100 mg (1 hettuglas)	250 ml	**20 ml**	20 ml
	100 ml	**20 ml**	20 ml

Athugið: 100 ml innrennsli má eingöngu nota handa sjúklingum með verulega skerta vökvainntekt.

- Dragið nauðsynlegt rúmmál af natríumklóríðlausn úr innrennslispokanum og fargið. Notið sprautu og nál af viðeigandi stærð. Sjá töflu 3.
- Dragið nauðsynlegt rúmmál af blönduðu Veklury úr hettuglasinu með því að nota sprautu af viðeigandi stærð. Sjá töflu 3.
- Flytjið blandað Veklury yfir í innrennslispokann.
- Snúið pokanum varlega 20 sinnum til að blanda lausnina í pokanum. Má ekki hrista.
- Gefið þynntu lausnina strax eða eins fljótt og hægt er eftir blöndun. Þynnta lausnin er stöðug í 24 klst. við stofuhita (20°C til 25°C) eða 48 klst. í kæli (2°C til 8°C).

Leiðbeiningar um þynningu fyrir börn minnst 4 vikna og vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg

- Þynnið remdesivir 100 mg/20 ml (5 mg/ml) þykknið frekar í ákveðinn styrkleika sem er 1,25 mg/ml með 0,9% natríumklóríð.
- Heildarinnrennslismagn sem þarf af remdesivir 1,25 mg/ml innrennslislyfi er reiknað út frá skammtaáætlun fyrir börn sem byggist á þyngd og er 5 mg/kg fyrir hleðsluskammt og 2,5 mg/kg fyrir hvern viðhaldsskammt.

- Notið litla 0,9% natríumklóríð innrennslispoka (t.d. 25, 50 eða 100 ml) eða viðeigandi stærð af sprautu fyrir skammta handa börnum. Ráðlagður skammtur er gefinn með innrennsli í bláæð og fer heildarrúmmál þess eftir skammtastærð, þannig að þéttni remdesivirs í innrennslislausninni sé 1,25 mg/ml.
- Nota má sprautu fyrir rúmmál <50 ml.

Gefið innrennslið

- Gefa skal lyfið þar sem hægt er að veita meðferð við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal ofnæmislosti
- Gefið þynntu lausnina á 30 til 120 mínútum með hraðanum sem fram kemur í töflu 4 eða töflu 5.
- Eftir að innrennslinu er lokið skal skola með a.m.k. 30 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn.
- Ekki skal gefa þynntu lausnina samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennslisslöngu í bláæð. Samrýmanleiki Veklury við lausnir til gjafar í bláæð og önnur lyf en natríumklóríð er ekki þekktur.

Tafla 4: Innrennslishraði fyrir fullorðna og börn sem vega 40 kg eða meira

Rúmmál í innrennslispoka	Innrennslistími	Innrennslishraði
250 ml	30 mín.	8,33 ml/mín.
	60 mín.	4,17 ml/mín.
	120 mín.	2,08 ml/mín.
100 ml	30 mín.	3,33 ml/mín.
	60 mín.	1,67 ml/mín.
	120 mín.	0,83 ml/mín.

Tafla 5: Innrennslishraði fyrir börn minnst 4 vikna og vega a.m.k. 3 kg en minna en 40 kg

Rúmmál í innrennslispoka	Innrennslistími	Innrennslishraði[a]
100 ml	30 mín.	3,33 ml/mín.
	60 mín.	1,67 ml/mín.
	120 mín.	0,83 ml/mín.
50 ml	30 mín.	1,67 ml/mín.
	60 mín.	0,83 ml/mín.
	120 mín.	0,42 ml/mín.
25 ml	30 mín.	0,83 ml/mín.
	60 mín.	0,42 ml/mín.
	120 mín.	0,21 ml/mín.

a Innrennslishraða má aðlaga samkvæmt heildarmagni sem gefið er með innrennsli.

Fylgist með og tilkynnið aukaverkanir

- Fylgist með sjúklingnum m.t.t. aukaverkana meðan á innrennslinu stendur og eftir að því er lokið, samkvæmt starfsvenjum á staðnum.
- Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

Geymið Veklury á öruggan hátt

- **Fyrir notkun** eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður lyfsins. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglösunum/öskjunum á eftir EXP.
- Veklury duft er hvítt, beinhvítt eða gult. Liturinn hefur ekki áhrif á stöðugleika lyfsins.
- **Eftir blöndun** þarf að þynna Veklury strax.
- **Eftir þynningu** skal gefa Veklury strax. Ef nauðsyn krefur má geyma poka með þynntri lausn í allt að 24 klst. við stofuhita (20°C til 25°C) eða í allt að 48 klst. í kæli (2°C til 8°C). Ekki skal láta meira en 48 klst. líða á milli þynningar og lyfjagjafar.

Ekki má endurnýta eða geyma ónotað Veklury duft, blandaða lausn eða þynnta lausn.

Upplýsingar á öðrum tungumálum

- Skannaðu kóðann hér fyrir neðan með farsíma til að fá upplýsingarnar á mismunandi tungumálum.

QR-kóði skal fylgja www.veklury.eu

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður