

韋如意[®]凍晶乾燥注射劑 100 毫克/瓶

衛部藥輸字第 027899 號

VEKLURY[®] Lyophilized Powder for Injection 100 mg/Vial

限由醫師使用

1 適應症與用途

適用於治療嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2) 病毒檢測結果為陽性之下列成人與兒童病人(28 天大以上且體重至少 3 公斤)的新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)[參見臨床研究(14)]:

- 必須住院，或
- 發病 7 天內，罹患輕至中度 COVID-19 且有惡化成重度 COVID-19 (包括住院或死亡)之高風險。COVID-19 重症風險因子請參考臨床試驗段落。

2 用法用量

2.1 用法用量概述

- 只有在醫療照護人員可立即取得治療嚴重輸注反應或過敏反應(如過敏性反應[anaphylaxis])之藥物，且於必要時能夠啟動緊急醫療系統(emergency medical system; EMS)的情況下，才可投予 VEKLURY [參見用法用量(2.5, 2.6)、警語及注意事項(5.1)]。
- 用於治療成人與兒童病人(28 天大以上且體重至少 3 公斤)的 COVID-19 時，僅可以靜脈輸注的方式投予 VEKLURY。切勿透過任何其他途徑給藥。

2.2 開始使用 VEKLURY 治療之前與治療期間應進行的檢驗

在臨床適合的情況下，所有病人在開始使用 VEKLURY 之前都應先檢測 eGFR，在接受 VEKLURY 治療期間亦應持續監測[參見用法用量(2.4)與特定族群之使用(8.4, 8.6)]。

在臨床適合的情況下，所有病人在開始使用 VEKLURY 之前與接受 VEKLURY 治療期間都應進行肝臟實驗室檢驗[參見警語及注意事項(5.2)與特定族群之使用(8.7)]。

在臨床適合的情況下，所有病人在開始使用 VEKLURY 之前都應先檢測凝血酶原時間，在接受 VEKLURY 治療期間亦應持續監測[參見不良反應(6.1)]。

2.3 成人及 28 天大以上且體重至少 3 公斤之兒童病人的建議劑量

- 對成人及體重至少 40 公斤的兒童病人，建議劑量為於第 1 天靜脈輸注單劑 VEKLURY 200 毫克(起始劑量)，然後從第 2 天起每天一次靜脈輸注 VEKLURY 100 毫克(維持劑量)。
- 對 28 天大以上且體重為 3 公斤至小於 40 公斤的兒童病人，建議劑量為於第 1 天靜脈輸注單劑 VEKLURY 5 毫克/公斤(起始劑量)，然後從第 2 天起每天一次靜脈輸注 VEKLURY 2.5 毫克/公斤(維持劑量)。

在症狀性 COVID-19 確診之後，應儘快開始 VEKLURY 的療程。

- 對須使用侵入性機械呼吸器及/或體外膜氧合器(葉克膜/ECMO)的住院病人，建議的總治療時間為 10 天。
- 對不須使用侵入性機械呼吸器及/或葉克膜/ECMO 的住院病人，建議的治療時間為 5 天。如果病人未呈現臨床改善的效果，治療可額外延長最多 5 天，總治療時間為最長 10 天。
- 對罹患輕至中度 COVID-19 且有惡化成重度 COVID-19 (包括住院或死亡) 之高風險病人，須於出現症狀後的 7 天內開始 VEKLURY 的療程，建議的總治療時間為 3 天。

VEKLURY 必須先稀釋再靜脈輸注給藥。詳細的製備與投藥指示請參見用法用量(2.5, 2.6)。

2.4 腎功能不全

VEKLURY 不建議用於 eGFR 低於 30 毫升/分鐘的病人[參見用法用量(2.2)與特定族群之使用(8.4, 8.6)]。

2.5 製備與投藥 – 成人及體重至少 40 公斤的兒童病人

調製指示

自存放處取出所需數量的單劑小瓶。每支小瓶的調製方式如下：

- 使用適當大小的針筒與針頭在每支小瓶中加入 19 毫升無菌注射用水，依無菌模式調製 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑。
- 僅可使用無菌注射用水調製 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑。
- 如果真空未能將無菌注射用水吸入小瓶，請丟棄該小瓶。
- 立即振搖小瓶 30 秒。
- 靜置小瓶 2 至 3 分鐘。應該會形成澄清、無色至黃色的溶液，且不含肉眼可見的微粒。
- 如果小瓶的內容物未完全溶解，則再度振搖小瓶 30 秒，然後靜置小瓶 2 至 3 分鐘。視需要重複此步驟，直到小瓶的內容物完全溶解。如果內容物無法完全溶解，請丟棄該小瓶。
- 調製之後，每支小瓶含有 100 毫克/20 毫升(5 毫克/毫升)的 remdesivir 溶液。
- 立即使用調製後的產品製備稀釋的藥物[參見用法用量(2.7)]。

稀釋指示

在混合過程中應小心避免意外的微生物污染。由於本品不含任何防腐劑或制菌劑，因此必須採用無菌技術來製備最終的注射溶液。靜脈注射用藥皆建議盡可能於製備後立即投藥。

- 調製後的 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑(含有 100 毫克/20 毫升的 remdesivir 溶液)必須進一步稀釋於 100 毫升或 250 毫升的 0.9%氯化鈉注射液輸注袋中。請參見表 1 的指示。

表 1 成人及體重至少 40 公斤之兒童病人的建議稀釋指示—調製後的 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑

VEKLURY 的劑量	準備使用之 0.9%氯化鈉注射液輸注袋的體積	要從 0.9%氯化鈉注射液輸注袋中抽取並丟棄的體積	所需要之調製後 VEKLURY 注射劑的體積
起始劑量 200 毫克 (2 支小瓶)	250 毫升	40 毫升	40 毫升(2 × 20 毫升)
	100 毫升	40 毫升	40 毫升(2 × 20 毫升)
維持劑量 100 毫克 (1 支小瓶)	250 毫升	20 毫升	20 毫升
	100 毫升	20 毫升	20 毫升

- 使用適當大小的針筒與針頭，依表 1 的指示自輸注袋中抽取並丟棄所需要之體積的 0.9%氯化鈉注射液。
- 使用適當大小的針筒，依表 1 的指示自 VEKLURY 小瓶中抽取所需要之體積的調製後 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑。丟棄殘留於調製小瓶中的任何未使用部份。
- 將所需要之體積的調製後 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑轉移至選定的輸注袋中。
- 輕輕翻轉輸注袋 20 次，使袋中溶液混合均勻。切勿振搖。
- 以生理食鹽水稀釋之後，任何溶液只要在 20 至 25°C 的溫度下存放>4 小時(包含以注射用水調製之後的時間)，或在 2 至 8°C 的溫度下存放>24 小時(包含以注射用水調製之後的時間)，即不可使用，並應予以丟棄。

投藥指示

切勿將製備好的稀釋溶液與任何其他藥物同時投予。目前並不確知 VEKLURY 注射劑與 0.9%氯化鈉注射液以外之靜脈注射液及藥物的相容性。以 30 至 120 分鐘靜脈輸注的方式投予 VEKLURY。

應在可以治療嚴重過敏反應(如過敏性反應[anaphylaxis])的條件下投藥。在臨床適合的情況下，在輸注過程中應監視病人的反應，並應於輸注完成後觀察病人至少一小時，確認是否出現過敏的徵兆和症狀[參見警語及注意事項(5.1)]。

依表 2 所述的輸注速率投予稀釋溶液。

表 2 成人及體重至少 40 公斤之兒童病人的建議輸注速率—稀釋後的 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑

輸注袋體積	輸注時間	輸注速率
250 毫升	30 分鐘	8.33 毫升/分鐘
	60 分鐘	4.17 毫升/分鐘
	120 分鐘	2.08 毫升/分鐘
100 毫升	30 分鐘	3.33 毫升/分鐘
	60 分鐘	1.67 毫升/分鐘
	120 分鐘	0.83 毫升/分鐘

2.6 製備與投藥 – 28 天大以上且體重為 3 公斤至小於 40 公斤的兒童病人

調製指示

自存放處取出所需數量的單劑小瓶。每支小瓶的調製方式如下：

- 使用適當大小的針筒與針頭在每支小瓶中加入 19 毫升無菌注射用水，依無菌模式調製 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑。
- 僅可使用無菌注射用水調製 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑。
- 如果真空未能將無菌注射用水吸入小瓶，請丟棄該小瓶。
- 立即振搖小瓶 30 秒。
- 靜置小瓶 2 至 3 分鐘。應該會形成澄清、無色至黃色的溶液，且不含肉眼可見的微粒。
- 如果小瓶的內容物未完全溶解，則再度振搖小瓶 30 秒，然後靜置小瓶 2 至 3 分鐘。視需要重複此步驟，直到小瓶的內容物完全溶解。如果內容物無法完全溶解，請丟棄該小瓶。
- 調製之後，每支小瓶含有 100 毫克/20 毫升(5 毫克/毫升)的 remdesivir 溶液。
- 立即使用調製後的產品製備稀釋的藥物[參見用法用量(2.7)]。

稀釋指示

- 對 28 天大以上且體重為 3 公斤至小於 40 公斤的兒童病人，100 毫克/20 毫升(5 毫克/毫升)的 remdesivir 調製溶液應使用 0.9%氯化鈉注射液進一步稀釋成固定濃度 1.25 毫克/毫升。

- 濃度 1.25 毫克/毫升之 remdesivir 稀釋輸注溶液的最終所需輸注體積係以依兒童體重計算的劑量，即 5 毫克/公斤(起始劑量)和 2.5 毫克/公斤(維持劑量)為依據。
- 應使用小型的 0.9%氯化鈉注射液輸注袋(如 25、50 或 100 毫升)或適當大小的針筒來為兒童投藥。應透過靜脈輸注投予建議劑量。輸注之總體積取決於劑量，必須達到 1.25 毫克/毫升的目標 remdesivir 濃度。
- 輸注體積少於 50 毫升時，可使用針筒和針筒幫浦。

使用 IV 袋輸注

- 根據病人的計算劑量，確認達到 1.25 毫克/毫升 remdesivir 稀釋溶液之最終輸注體積濃度所需要的總輸注體積。
- 選擇適當大小的輸注袋(預先充填 0.9%氯化鈉注射液或空的輸注袋)來製備 VEKLURY 稀釋溶液。
- 如果使用預先充填 0.9%氯化鈉注射液的輸注袋，則抽取並丟棄份量相當於達到病人劑量所需之調製後 VEKLURY 溶液之體積加上足以達到 1.25 毫克/毫升最終體積濃度之 remdesivir 稀釋溶液之份量的溶劑。
- 使用針筒抽取所需要之體積的調製後 VEKLURY 溶液。
- 將所需要之體積的調製後 VEKLURY 溶液轉移至 0.9%氯化鈉注射液輸注袋中。
- 輕輕翻轉輸注袋 20 次，使袋中溶液混合均勻。切勿振搖。
- 如果使用空的輸注袋，則將所需要之體積的調製後 VEKLURY 溶液轉移至輸注袋中，然後將體積足以達到 1.25 毫克/毫升最終體積濃度之 remdesivir 稀釋溶液的 0.9%氯化鈉注射液轉移至輸注袋中。
- 製備好的輸注溶液在室溫(20°C 至 25°C [68°F 至 77°F])下可維持安定 4 小時，在冷藏溫度(2°C 至 8°C [36°F 至 46°F])下可維持安定 24 小時。

使用針筒輸注

- 根據病人的計算劑量，確認達到 1.25 毫克/毫升 remdesivir 稀釋溶液之最終輸注體積濃度所需要的總輸注體積。
- 選擇適當大小的針筒，容量要等於或大於所計算出之需要之 1.25 毫克/毫升 remdesivir 溶液的總輸注量。
- 根據病人的計算劑量，使用針筒自小瓶中抽取所需要之體積的調製後 VEKLURY 溶液，然後抽取達到 1.25 毫克/毫升最終體積濃度之 remdesivir 稀釋溶液所需要之體積的 0.9%氯化鈉注射液。
- 輕輕翻轉針筒 20 次，使針筒中的溶液混合均勻。切勿振搖。
- 製備好的輸注溶液應立即使用。

投藥指示

製備好的稀釋溶液不可與任何其他藥物同時投予。目前並不確知 VEKLURY 與 0.9%氯化鈉注射液以外之 IV 溶液及藥物的相容性。以 30 至 120 分鐘靜脈輸注的方式投予 VEKLURY。應依據總輸注體積和總輸注時間計算輸注速率(毫升/分鐘)。

應在可以治療嚴重過敏反應(如過敏性反應)的條件下投藥。在臨床適合的情況下，在輸注過程中應監視病人的反應，並應於輸注完成後觀察病人至少一小時，確認是否出現過敏的徵兆和症狀[參見警語及注意事項(5.1)]。

2.7 製備後之藥物的存放

以生理食鹽水稀釋之後，任何溶液只要在 20 至 25°C 的溫度下存放 >4 小時(包含以注射用水調製之後的時間)，或在 2 至 8°C 的溫度下存放 >24 小時(包含以注射用水調製之後的時間)，即不可使用，並應予以丟棄。

重要須知：

本品不含任何防腐劑。製備好稀釋溶液之後，單劑 VEKLURY 小瓶中的任何未使用部份都應予以丟棄。

3 劑型與含量規格

- VEKLURY 凍晶乾燥注射劑 100 毫克/瓶為無菌、不含防腐劑、白色至灰白色至黃色的凍晶乾燥粉末，盛裝於調製用的單劑小瓶中。

4 禁忌

VEKLURY 禁用於曾對 VEKLURY 或本品之任何組成產生臨床上顯著之過敏反應的病人[參見警語及注意事項(5.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 過敏(Hypersensitivity)，包括輸注相關反應與過敏性反應(Anaphylactic Reaction)

曾在投予 VEKLURY 期間及投藥之後觀察到發生過敏反應，包括輸注相關反應與過敏性反應；大多數發生於一小時之內。徵兆與症狀可能包括低血壓、高血壓、心搏過速、心搏徐緩、缺氧、發燒、呼吸困難、喘鳴、血管性水腫、皮疹、噁心、冒汗和顫抖。可考慮採用較低的輸注速率(最長輸注時間不超過 120 分鐘)，或可預防這些徵兆與症狀。在臨床適合的情況下，在輸注過程中應監視病人的反應，並應於輸注完成後觀察病人至少一小時，確認是否出現過敏反應的徵兆和症狀。如果出現具臨床意義之過敏反應的徵兆和症狀，應立即停止投予 VEKLURY，並採取適當的處置措施。VEKLURY 禁用於已知對 VEKLURY 或本品之任何組成過敏的病人[參見禁忌(4)]。

5.2 轉胺酶升高的風險增加

在接受 200 毫克 VEKLURY 之後再接受 100 毫克之劑量最長 10 天的健康志願者中，曾觀察到轉胺酶升高的現象；這些轉胺酶升高現象皆為輕度(第 1 級)至中度(第 2 級)的反應，且在停用 VEKLURY 之後便會消退。在接受 VEKLURY 治療的 COVID-19 病人中也曾有轉胺酶升高的報告[參見不良反應(6.1)]。由於有報告指出轉胺酶升高是 COVID-19 的臨床特徵之一，且在臨床試驗中，接受安慰劑治療與接受 VEKLURY 治療之病人中的發生率大致相當，因此，在 COVID-19 病人中，要辨識 VEKLURY 是否為轉胺酶升高的促成因素可能有困難。

在臨床適合的情況下，所有病人在開始使用 VEKLURY 之前與接受 VEKLURY 治療期間都應進行肝臟實驗室檢驗[參見用法用量(2.1)與特定族群之使用(8.7)]。

- 如果 ALT 濃度升高超過正常值上限的 10 倍，應考慮停用 VEKLURY。
- 如果 ALT 升高且伴有肝臟發炎的徵兆或症狀，應停用 VEKLURY。

5.3 與 Chloroquine Phosphate 或 Hydroxychloroquine Sulfate 合併投予導致抗病毒活性降低的風險

細胞培養試驗的資料顯示，chloroquine 可能會對 VEKLURY 的細胞內代謝活化作用與抗病毒活性產生拮抗作用，因此不建議將 VEKLURY 與 chloroquine phosphate 或 hydroxychloroquine sulfate 合併投予[參見藥物交互作用(7)與微生物學(12.4)]。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- 過敏，包括輸注相關反應與過敏性反應[參見警語及注意事項(5.1)]
- 轉胺酶升高的風險增加[參見警語及注意事項(5.2)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

成人受試者的臨床試驗

VEKLURY 的安全性乃是以源自三項涵蓋 1,313 位罹患 COVID-19 之住院成人受試者的第 3 期研究、一項涵蓋 279 位罹患輕至中度 COVID-19 之非住院成人與兒童受試者(12 歲以上且體重至少 40 公斤)的第 3 期研究、四項涵蓋 131 位健康成人的第 1 期研究、以及在緊急使用授權下或恩慈使用計劃中接受 VEKLURY 治療之 COVID-19 病人的資料為基礎。

罹患 COVID-19 之成人的臨床試驗經驗

NIAID ACTT-1 是一項針對罹患輕度、中度和重度 COVID-19 之住院受試者使用 VEKLURY (n=532)或安慰劑(n=516)治療最長 10 天的隨機、雙盲、安慰劑對照性臨床試驗。使用 VEKLURY 治療的受試者都接受 200 毫克(第 1 天)和 100 毫克每日一次(後續天數)的劑量[參見臨床研究(14.1)]。在這項試驗中，不良事件資料的收集僅限於重度(第 3 級)或可能危及生命(第 4 級)的不良事件、嚴重不良事件、導致停用研究藥物的不良事件、以及中度(第 2 級)(含)以上的過敏反應。不良反應(≥第 3 級)、嚴重不良事件、以及導致停止治療之不良反應的發生率如表 3 所示。

表 3 在 NIAID ACTT-1 試驗中，罹患輕度、中度或重度 COVID-19 之住院受試者中的不良反應發生率摘要

不良反應的類型	VEKLURY N=532 n (%)	安慰劑 N=516 n (%)
不良反應，≥第 3 級	41 (8%)	46 (9%)
嚴重不良反應	2 (0.4%) ^a	3 (0.6%)
導致停止治療的不良反應	11 (2%) ^b	15 (3%)

a. 癲癇發作(n=1)、輸注相關反應(n=1)。

b. 癲癇發作(n=1)、輸注相關反應(n=1)、轉胺酶升高(n=3)、ALT升高且AST升高(n=1)、GFR降低(n=2)、急性腎損傷(n=3)。

研究 GS-US-540-5773 是一項針對罹患重度 COVID-19 之住院受試者使用 VEKLURY 200 毫克(第 1 天)和 100 毫克每日一次治療 5 天(n=200)或 10 天(n=197)的隨機、開放性臨床試驗。有 33 位(17%) 5 天治療組受試者與 40 位(20%) 10 天治療組受試者通報發生不良反應[參見臨床研究(14.2)]。在 VEKLURY 5 天治療組或 10 天治療組中有至少 5%受試者發生的最常見不良反應分別為噁心(5% vs 3%)、AST 升高(3% vs 6%)及 ALT 升高(2% vs 7%)。任何不良反應、嚴重不良反應、以及導致停止治療之不良反應的發生率如表 4 所示。

表 4 在研究 5773 中，罹患重度 COVID-19 之住院受試者中的不良反應發生率摘要

不良反應的類型	VEKLURY 5 天 N=200 n (%)	VEKLURY 10 天 N=197 n (%)
任何不良反應，所有等級	33 (17%)	40 (20%)

嚴重不良反應	3 (2%) ^a	4 (2%) ^a
導致停止治療的不良反應	5 (3%) ^b	9 (5%) ^b

a. 轉胺酶升高(n=5)、肝臟酵素升高(n=1)、高轉胺酶血症(n=1)。

b. 轉胺酶升高(n=4)、肝臟酵素升高(n=2)、LFT升高(n=2)、高轉胺酶血症(n=1)、ALT升高(n=1)、ALT升高且AST升高(n=2)、注射部位紅斑(n=1)、皮疹(n=1)。

研究 GS-US-540-5774 是一項針對罹患中度 COVID-19 之住院受試者使用 VEKLURY 200 毫克(第 1 天)和每日 100 毫克之劑量治療 5 天(n=191)或 10 天(n=193)，或僅施以標準照護(SOC) (n=200)的隨機、開放性臨床試驗[參見臨床研究(14.3)]。有 36 位(19%) 5 天治療組受試者與 25 位(13%) 10 天治療組受試者通報發生不良反應。在 VEKLURY 治療組中有至少 5%受試者發生的最常見不良反應為噁心(5 天治療組 7%，10 天治療組 4%)。任何不良反應、嚴重不良反應、以及導致停止治療之不良反應的發生率如表 5 所示。

表 5 在研究 5774 中，罹患中度 COVID-19 之住院受試者中的不良反應^a發生率摘要

不良反應的類型	VEKLURY 5 天 N=191 n (%)	VEKLURY 10 天 N=193 n (%)
任何不良反應，所有等級	36 (19%)	25 (13%)
嚴重不良反應	1 (<1%) ^b	0
導致停止治療的不良反應	4 (2%) ^c	4 (2%) ^c

a. SOC 組並未進行事件與研究藥物的歸因分析。

b. 心跳速率降低。

c. ALT 升高(n=2)、ALT 升高且 AST 升高(n=1)、高轉胺酶血症(n=1)、血中鹼性磷酸酶升高(n=1)、皮疹(n=2)、心跳速率降低(n=1)。

研究 GS-US-540-9012 是一項針對未住院、出現 COVID-19 症狀≤7 天、確定感染 SARS-CoV-2、且併有至少一項惡化至住院之危險因子的受試者使用 VEKLURY (n=279；276 位成人受試者與 3 位 12 歲以上且體重至少 40 公斤的兒童受試者)或安慰劑(n=283；278 位成人受試者與 5 位 12 歲以上且體重至少 40 公斤的兒童受試者)治療 3 天的隨機、雙盲、安慰劑對照性臨床試驗。在接受 VEKLURY 治療的 279 位受試者中，有 227 位受試者是在門診機構接受至少一劑 VEKLURY 的治療，有 44 位受試者是在居家照護處所(home healthcare setting)接受至少一劑 VEKLURY 的治療，並有 8 位受試者是在已受訓練的照護機構 (skilled nursing facility) 接受至少一劑 VEKLURY 的治療。使用 VEKLURY 治療的受試者都是

於第 1 天接受 200 毫克的劑量，然後於後續天數接受 100 毫克每日一次的劑量[參見臨床研究(14.4)]。有 34 位(12%) VEKLURY 組受試者和 25 位(9%)安慰劑組受試者通報發生不良反應(所有等級)。在 VEKLURY 組中有至少 5%受試者發生的最常見的不良反應為噁心(6%)。在兩個治療組中都未出現任何嚴重不良反應或導致停止治療的不良反應。在居家照護處所接受 VEKLURY 治療之受試者中的安全性概況和在整體 GS-US-540-9012 研究族群中的觀察結果大致相當，但這些發現係以有限的資料為基礎。

臨床試驗之成人中較不常見的不良反應

在臨床試驗中有<2%使用 VEKLURY 治療之受試者通報的具臨床意義的不良反應如下：

- 過敏反應[參見警語及注意事項(5.1)]。
- 全身性癲癇發作
- 皮疹

實驗室檢驗異常

研究 GS-US-399-5505 是一項針對健康志願者於第一天投予 VEKLURY 200 毫克，然後連續 4 天或 9 天投予 100 毫克的第 1 期、隨機、盲性、安慰劑對照性臨床試驗。在 20 位接受 10 天 VEKLURY 的受試者中，有 9 位出現輕度(第 1 級，n=8)至中度(第 2 級，n=1)的 ALT 升高現象；這些 ALT 升高現象在停用 VEKLURY 之後便會消退。並無任何接受 5 天 VEKLURY 的受試者(0/9)出現有等級的 ALT 升高現象。

在試驗 NIAID ACTT-1、5773 和 5774 中，有至少 3%接受 VEKLURY 治療之 COVID-19 病人發生的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)的發生頻率分別列於表 6、表 7 和表 8。

表 6 在試驗 NIAID ACTT-1 中，有≥3%罹患輕度、中度或重度 COVID-19 之住院受試者通報的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)

實驗室參數異常 ^a	VEKLURY 10 天 N=532	安慰劑 N=516
ALT 升高	3%	6%
AST 升高	6%	8%
膽紅素升高	2%	5%
肌酸酐廓清率降低 ^b	18%	20%
肌酸酐升高	15%	16%
eGFR 降低	18%	24%
血糖升高	12%	13%
血紅素降低	15%	22%
淋巴球減少	11%	18%
凝血酶原時間延長	9%	4%

a. 發生頻率係以於治療期間出現的實驗室檢驗異常為基礎。依據 2017 年 7 月的美國 AIDS 事務處(DAIDS)成人及兒童不良事件嚴重度分級表第 2.1 版進行分級。

b. 依據 Cockcroft-Gault 公式。

表 7 在試驗 5773 中，有≥3%罹患重度 COVID-19 之住院受試者通報的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)

實驗室參數異常 ^a	VEKLURY 5 天 N=200	VEKLURY 10 天 N=197
ALT 升高	6%	8%
AST 升高	7%	6%
肌酸酐廓清率降低 ^b	10%	19%
肌酸酐升高	5%	15%
血糖升高	11%	8%
血紅素降低	6%	8%

a. 發生頻率係以於治療期間出現的實驗室檢驗異常為基礎。依據 2017 年 7 月的美國 AIDS 事務處(DAIDS)成人及兒童不良事件嚴重度分級表第 2.1 版進行分級。

b. 依據 Cockcroft-Gault 公式。

表 8 在試驗 5774 中，有≥3%罹患中度 COVID-19 之住院受試者通報的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)

實驗室參數異常 ^a	VEKLURY 5 天 N=191	VEKLURY 10 天 N=193	SOC N=200
ALT 升高	2%	3%	8%
肌酸酐廓清率降低 ^b	2%	5%	8%
血糖升高	4%	3%	2%
血紅素降低	3%	1%	6%

SOC=標準照護。

- a. 發生頻率係以於治療期間出現的實驗室檢驗異常為基礎。依據 2017 年 7 月的美國 AIDS 事務處(DAIDS)成人及兒童不良事件嚴重度分級表第 2.1 版進行分級。
- b. 依據 Cockcroft-Gault 公式。

在試驗 GS-US-540-9012 中，有至少 2%接受 VEKLURY 治療之 COVID-19 病人發生的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)的發生頻率列於表 9。

表 9 在試驗 9012 中，有≥2%之非住院受試者通報的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)

實驗室參數異常 ^a	VEKLURY 3 天 N=279	安慰劑 N=283
肌酸酐廓清率降低 ^b	6%	2%
肌酸酐升高	3%	1%
血糖升高	6%	6%
淋巴球減少	2%	1%
凝血酶原時間延長	1%	2%

- a. 發生頻率係以於治療期間出現的實驗室檢驗異常為基礎。依據 2017 年 7 月的美國 AIDS 事務處(DAIDS)成人及兒童不良事件嚴重度分級表第 2.1 版進行分級。
- b. 依據 Cockcroft-Gault 公式。

兒童受試者的臨床試驗

研究 GS-US-540-5823 是一項針對 28 天大以上、體重至少 3 公斤、罹患輕度、中度和重度 COVID-19 之住院受試者依體重使用 VEKLURY 治療(n=53)最長達 10 天的第 2/3 期、單臂、開放性臨床試驗[參見臨床研究(14.6)]：

- ≥12 歲且體重≥40 公斤的受試者(n=12)和<12 歲且體重≥40 公斤的受試者(n=5)：第 1 天接受 200 毫克的劑量，然後於後續天數接受 100 毫克每日一次的劑量。
- ≥28 天且體重≥20 至<40 公斤的受試者(n=12)、≥28 天且體重≥12 至<20 公斤的受試者(n=12)、以及 ≥28 天且體重≥3 至<12 kg 公斤的受試者(n=12)：第一天接受 5 毫克/公斤的劑量，然後於後續天數接受 2.5 毫克/公斤每日一次的劑量。

所觀察到的不良反應和針對成人進行之 VEKLURY 臨床試驗中的觀察結果大致相當。有 8 位(15%)受試者通報發生不良反應(所有等級)。有至少 5%受試者發生的最常見不良反應為 ALT 升高(6%)。並無任何受試者發生嚴重不良反應。有 2 位(4%)受試者因發生不良反應(ALT 升高[n=1]、ALT 升高及 AST 升高及高膽紅素血症[n=1])而永久停止治療。在試驗 5823 中，有至少 3%罹患 COVID-19、接受 VEKLURY 治療、且有至少一次基礎期後檢驗值之受試者發生的實驗室檢驗異常(第 3-4 級)為血紅素降低(18%，9/51)、eGFR 降低(18%，7/40)、肌酸酐升高(10%，5/52)、直接膽紅素升高(9%，2/23)、凝血酶原時間增加(7%，3/46)、APTT 增加(7%，3/45)、淋巴球減少(6%，2/33)、蛋白尿(6%，2/36)、WBC 減少(4%，2/51)、ALT 升高(4%，2/51)、血糖升高(4%，2/52)、糖尿(4%，2/46)、血鉀降低(4%，2/52)。

COVID-19 病人的緊急使用授權經驗

在緊急使用授權下使用 VEKLURY 期間曾發現下列不良反應：

- 全身性疾患與投藥部位症狀：投藥部位外滲
- 皮膚與皮下組織疾患：皮疹
- 免疫系統疾患：過敏性反應、血管性水腫、輸注相關反應、過敏
- 檢查發現：轉胺酶升高

7 藥物交互作用

由於細胞培養試驗的資料顯示可能會產生拮抗作用，因此不建議將 VEKLURY 與 chloroquine phosphate 或 hydroxychloroquine sulfate 併用[參見警語及注意事項(5.3)與微生物學(12.4)]。

目前尚未於人體進行過 VEKLURY 與其他併用藥物的藥物-藥物交互作用試驗。體外試驗顯示，remdesivir 及其代謝物為某些藥物代謝酵素和運輸蛋白的作用受質及/或抑制劑。這些體外評估的臨床關聯性尚未確立[參見臨床藥理學(12.3)]。

8 特定族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

從對孕婦使用 remdesivir 的已發表病例報告及恩慈使用結果所獲得的資料並不足以評估是否存有重大出生缺陷、流產、或母體/胎兒不良影響方面的藥物相關風險。在非臨床生殖毒性研究中，對懷孕動物投予 remdesivir 之後，在 remdesivir 之主要循環代謝物(GS-441524)的全身暴露量(AUC)相當於人類於人類建議劑量(RHD)下所達到之暴露量的 4 倍的劑量下(大鼠和兔子)，並未對胚胎-胎兒的發育造成任何不良影響(參見試驗資料)。

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景發生率。所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。就美國的一般人口而言，臨床確認的懷孕婦女中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2 至 4%與 15 至 20%。

臨床考量

與疾病相關的母體及/或胚胎-胎兒風險

罹患COVID-19並住院治療的孕婦有發生嚴重疾病和死亡的風險。

試驗資料

只有在潛在效益超越潛在風險的情況下，才可對孕婦或可能懷孕的婦女投予remdesivir。在以懷孕之大鼠和兔子所進行的胚胎-胎兒發育影響研究中，IV投予劑量高達20毫克/公斤的remdesivir [其主要循環代謝物(核苷類似物)的全身暴露量(AUC)相當於核准劑量所達到之暴露量的4倍]並未對胚胎-胎兒的發育造成任何影響。在一項以母大鼠所進行的生育力與早期胚胎發育影響研究中，於靜脈投予remdesivir 10毫克/公斤[其主要循環代謝物(核苷類似物)的全身暴露量(AUC)相當於核准劑量所達到之暴露量的1.3倍]之後，曾觀察到黃體、胚胎著床及存活胚胎減少的現象。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於 remdesivir 是否會出現於人類的乳汁、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成作用之影響方面的資料。在動物研究中，曾在投予 remdesivir 之母鼠所生下的哺乳仔鼠體內檢出 remdesivir 和代謝物，這可能是 remdesivir 出現於乳汁中所致(參見試驗資料)。應將餵哺母乳對嬰兒發育及健康的效益和母親對 VEKLURY 的臨床需求，以及餵哺母乳的嬰兒可能因 VEKLURY 或母親的基礎疾病而受到的不良影響一併考慮。餵哺母乳的 COVID-19 病人應遵循臨床指引行事，以避免嬰兒暴露於 COVID-19。

試驗資料

動物試驗資料

應權衡治療的效益與餵哺母乳的效益，然後決定繼續或停止哺乳。在動物研究(大鼠)中，曾在投予 remdesivir 之母鼠所哺乳的仔鼠體內檢出 remdesivir 及其代謝物，這可能是 remdesivir 出現於母乳中所致。

8.4 兒童之使用

對下列 28 天大以上且體重至少 3 公斤的兒童病人使用 VEKLURY 治療 COVID-19 的安全性及有效性已經確立：

- 必須住院，或
- 發病 7 天內，罹患輕至中度 COVID-19 且有惡化成重度 COVID-19 (包括住院或死亡)之高風險。

用於此年齡群已獲得下列試驗的支持：

- 針對成人的試驗[參見臨床研究(14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5)]
- 一項針對 53 位住院兒童受試者所進行的開放性試驗(研究 5823) [參見不良反應(6.1)、臨床藥理學(12.3)與臨床研究(14.6)]。

研究 5823 為使用 VEKLURY 治療 28 天大以上且體重至少 3 公斤的兒童病人提供了佐證，在這項研究中，有 53 位住院兒童受試者分成下列群組依體重使用 VEKLURY 治療最長達 10 天： ≥ 12 歲且體重 ≥ 40 公斤的受試者(n=12)； < 12 歲且體重 ≥ 40 公斤的受試者(n=5)； ≥ 28 天且體重 ≥ 20 至 < 40 公斤的受試者(n=12)； ≥ 28 天且體重 ≥ 12 至 < 20 公斤的受試者(n=12)；以及 ≥ 28 天且體重 ≥ 3 至 < 12 公斤的受試者(n=12)。此群兒童受試者的藥物動力學表現大致能落於成人的暴露量變異範圍，而安全性表現和成人大致相當[參見不良反應(6.1)、臨床藥理學(12.3)、臨床研究(14.6)]。

使用 VEKLURY 治療體重至少 40 公斤的兒童病人也進一步獲得下列試驗的支持：一項針對非住院受試者(包含 3 位 12 歲以上兒童受試者)所進行的 VEKLURY 臨床試驗，以及針對住院受試者(包含 30 位體重 40 至 50 公斤的成人受試者)所進行的臨床試驗。此體重族群中的安全性表現和體重超過 50 公斤的成人受試者大致相當。在針對住院受試者的恩慈使用計劃中，有 39 位 12 歲以上且體重至少 40 公斤的兒童病人接受 VEKLURY 的治療；從這些病人中所獲得的臨床資料相當有限[參見不良反應(6.1)與臨床研究(14)]。

在臨床適合的情況下，所有 28 天大以上且體重至少 3 公斤的病人在開始使用 VEKLURY 之前與接受 VEKLURY 治療期間都必須檢測 eGFR [參見用法用量(2.2, 2.4)、不良反應(6.1)、特定族群之使用(8.6)]。

VEKLURY 用於 28 天大以下或體重低於 3 公斤之兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在試驗 ACTT-1 中接受隨機分組的 1,062 位感染 SARS-CoV-2 的住院受試者中，有 36% 為 65 歲以上。在研究 GS- US-540-5773 中接受隨機分組的 397 位感染 SARS-CoV-2 的住院受試者中，有 42% 為 65 歲以上。在研究 GS- US-540-5774 中接受隨機分組的 584 位感染 SARS-CoV-2 的住院受試者中，有 27% 為 65 歲以上。在研究 GS- US-540-9012 中接受隨機分組的 562 位感染 SARS-CoV-2 的非住院受試者中，有 17% 為 65 歲以上。在通報的臨床經驗中，並未發現老年病人與較年輕的病人之間存有療效反應方面的差異[參見臨床研究(14)]。對超過 65 歲的病人，並不須調整劑量。一般而言，對老年病人投予 VEKLURY 和進行監視時應多加小心，因為他們有較高的頻率發生肝臟、腎臟或心臟功能減弱、患有合併症或同時使用其他藥物治療。

8.6 腎功能不全

目前尚未針對腎功能不全的病人評估過 VEKLURY 的藥物動力學。曾有 eGFR 高於或等於 30 毫升/分鐘的病人使用 VEKLURY 治療 COVID-19，且未調整 VEKLURY 的劑量[參見臨床研究(14)]。

在臨床適合的情況下，所有病人在開始使用 VEKLURY 之前與接受 VEKLURY 治療期間都必須檢測 eGFR。由於賦形劑 betadex sulfobutyl ether sodium 係經由腎臟廓清，在腎功能降低的病人體內會出現蓄積的現象，因此，對 eGFR 低於 30 毫升/分鐘的病人，不建議投予配方中含有 betadex sulfobutyl ether sodium 的藥物(如 VEKLURY) [參見用法用量(2.2, 2.4)]。

8.7 肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的病人評估過 VEKLURY 的藥物動力學。

在臨床適合的情況下，所有病人在開始使用 VEKLURY 之前與接受 VEKLURY 治療期間都應進行肝臟實驗室檢驗[參見用法用量(2.2)與警語及注意事項(5.2)]。

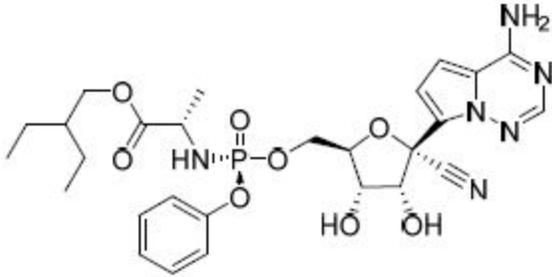
10 過量

目前並無任何 VEKLURY 急性使用過量的人類經驗。VEKLURY 使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監視生命徵象，以及觀察病人的臨床狀態。VEKLURY 使用過量並無任何特定的解毒劑。

11 性狀說明

VEKLURY 含有 remdesivir 成分，這是一種 SARS-CoV-2 核苷酸類似物 RNA 聚合酶抑制劑。Remdesivir 的化學名為 2-ethylbutyl N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-d-

altreronitril-6-O-yl]phenoxyphosphoryl]-L-alaninate。其分子式為 $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ ，分子量為 602.6 克/莫耳。Remdesivir 的結構式如下：



VEKLURY 凍晶乾燥注射劑 100 毫克/瓶含有 100 毫克 remdesivir，本品為無菌、不含防腐劑、白色至灰白色至黃色的凍晶乾燥粉末，盛裝於單劑澄清玻璃小瓶中。本品須經調製與進一步的稀釋之後，再靜脈輸注給藥[參見用法用量(2.5, 2.6)]。非活性成分為 3 克 betadex sulfobutyl ether sodium，並可能含有調整 pH 值用的鹽酸及/或氫氧化鈉。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Remdesivir 是一種抗病毒藥物，具有可對抗嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2)的活性[參見微生物學(12.4)]。

12.2 藥效學

目前並不確知 remdesivir 和代謝物的暴露量-反應關係與藥效學反應時程。

12.3 藥物動力學

血中濃度

健康成人受試者中的藥物動力學

對非日本族群健康成人受試者以 2 小時 IV 輸注的方式單劑量投予 remdesivir 之後，在 3 至 225 毫克的劑量範圍內^(註)，remdesivir 的 PK 參數大致會呈現線性關係。

對非日本族群健康成人受試者以 30 分鐘 IV 輸注的方式於第 1 天投予 remdesivir 200 毫克，然後於第 2 至 5 天每天一次投予 100 毫克之後，remdesivir 及其代謝物(核苷類似物)的藥物動力學參數如下表所示(初步資料)。

註) 目前核准的用法用量為第 1 天 IV 輸注 remdesivir 200 毫克，然後從第 2 天起每天一次 100 毫克。

對健康成人受試者多劑量 IV 投藥之後，remdesivir 與核苷類似物的血中 PK 參數

劑量 (毫克)	N	分析物	檢測日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (小時)
200	8	remdesivir	第 1 天	5440 (20.3)	2920 (20.6)	0.98
100	7		第 5 天	2610 (12.7)	1560 (13.9)	0.89
200	8	核苷類似物	第 1 天	152 (25.9)	2240 (29.1)	—
100	7		第 5 天	142 (30.3)	2230 (30.0)	25.3

平均值(CV%)，—：不適用

a) 第 1 天：AUC_{0-24 h}；第 5 天：AUC_{tau}

b) 中位數

分佈

Remdesivir 的體外人類血漿蛋白結合率為 87.9%。

代謝

Remdesivir 的代謝可能主要是透過水解酶之作用的媒介。

排泄

靜脈投予單劑量 150 毫克以 ¹⁴C 標記的 remdesivir 之後^{註)}，平均總回收劑量超過 92%，其中分別約有 74%與 18%是在尿液和糞便中回收而得。在尿液中回收的 remdesivir 劑量大部份為核苷類似物(49%)，並有 10%是以 remdesivir 的形式回收。

註) 目前核准的用法用量為第 1 天 IV 輸注 remdesivir 200 毫克，然後從第 2 天起每天一次投予 100 毫克。

特定族群

曾利用群體藥物動力學分析評估以性別、種族、年齡、腎功能和肝功能為基礎的 remdesivir 暴露量方面的藥物動力學差異。性別並不會影響 remdesivir 和其代謝物的藥物動力學(GS-704277 與 GS-441524)。目前尚無東亞族群與西方族群的藥物動力學比較資訊。

兒童病人

曾利用針對健康受試者及成人與兒童 COVID-19 病人所進行之研究的整合資料建立 remdesivir 及其循環代謝物(GS-704277 與 GS-441524)的群體藥物動力學模型，藉以估算≥28 天至<18 歲且體重≥3 公斤之兒童病人的藥物動力學暴露量(研究 5823)。在所投予之劑量下，這些病人的 remdesivir (增加 33%至 129%)、GS-441524 (增加 0%至 60%)及 GS-704277 (增加 37%至 124%)的幾何平均估計暴露量(AUC_{tau}、C_{max} 及 C_{tau})都要高於 COVID-19 成人病人；不過，這些升高現象不被認為具有臨床意義[參見特定族群之使用(8.4)]。

在 COVID-19 兒童病人中，remdesivir 與代謝物的多劑量 PK 參數如表 10 所示。

表 10 對 COVID-19 兒童病人靜脈投予 VEKLURY 100 毫克(群組 1 和 8)或 2.5 毫克/公斤(群組 2-4)之後，Remdesivir 與代謝物(GS-441524 與 GS-704277)的多劑量 PK 參數^a

參數 平均值 ^b (95% CI)	群組 1	群組 8	群組 2	群組 3	群組 4
	12 至<18 歲 且體重≥40 公 斤 (N=12)	<12 歲且體 重≥40 公斤 (N=5)	28 天大至<18 歲 且體重為 20 至 <40 公斤 (N=12)	28 天大至<18 歲 且體重為 12 至 <20 公斤 (N=11)	28 天大至<18 歲 且體重為 3 至<12 公斤 (N=10)
Remdesivir					
C _{max} (ng/mL)	3910 (3140, 4870)	3920 (2270, 6790)	5680 (4660, 6930)	5530 (4240, 7210)	4900 (3790, 6340)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	2470 (1940, 3150)	2280 (1200, 4300)	3500 (2570, 4780)	3910 (2140, 7160)	2930 (1900, 4520)
GS-441524					
C _{max} (ng/mL)	197 (123, 316)	162 (57.4, 458)	181 (132, 248)	158 (116, 215)	202 (171, 238)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	3460 (2010, 5960)	2640 (772, 9030)	2870 (2020, 4080)	2400 (1740, 3320)	2770 (2230, 3450)
C _{tau} (ng/mL)	98.3 (59.0, 164)	76.2 (24.0, 242)	73.8 (49.9, 109)	69.4 (48.1, 100)	78.4 (58.5, 105)
GS-704277					
C _{max} (ng/mL)	307 (212, 443)	278 (145, 532)	423 (309, 578)	444 (336, 585)	390 (305, 500)
AUC _{tau}	815 (474, 1156)	537 (203, 1270)	754 (547, 1040)	734 (513, 1050)	691 (494, 966)

(ng•h/mL)	1400)	1420)			
-----------	-------	-------	--	--	--

CI=信賴區間

- a. 30 分鐘 IV 輸注 remdesivir 連續最長達 10 天的群體 PK 估計值(研究 GS-US-540-5823)。
- b. 幾何平均估計值。

藥物交互作用研究

目前尚未針對 VEKLURY 進行過臨床藥物-藥物交互作用研究。

體外試驗顯示，remdesivir 是藥物代謝酵素 CYP3A4 的作用受質，也是有機陰離子運輸多肽 1B1 (OATP1B1)及 P 糖蛋白(P-gp)等運輸蛋白的作用受質。體外試驗顯示，remdesivir 是 CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3 及 MATE1 的抑制劑。GS-704277 是 OATP1B1 和 OATP1B3 的作用受質。這些體外評估的臨床關聯性尚未確立。

Remdesivir 並非 CYP1A1、1A2、2B6、2C9、2C19 或 OATP1B3 的作用受質。GS-704277 與 GS-441524 並非 CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2D6 或 3A5 的作用受質。GS-441524 也不是 CYP2C19 或 3A4 的作用受質。GS-704277 與 GS-441524 並非 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 或 MATE2k 的作用受質。GS-441524 也不是 OATP1B1 或 OATP1B3 的作用受質。

12.4 微生物學

作用機制

Remdesivir 是病毒複製所必需之 SARS-CoV-2 RNA 依賴性 RNA 聚合酶(RdRp)的抑制劑。Remdesivir 是一種腺苷核苷酸前驅藥，本品會分佈進入細胞，然後被羧酸酯酶 1 及/或組織蛋白酶 A (視細胞類型而定)代謝成一種核苷單磷酸中間產物。此核苷單磷酸隨後會被細胞激酶磷酸化，形成具藥理活性的核苷三磷酸代謝物(GS-443902)。Remdesivir triphosphate (RDV-TP)會產生腺苷三磷酸(ATP)類似物的作用，並會以高度的選擇性(3.65 倍)和天然 ATP 受質競爭，然後透過 SARS-CoV-2 RNA 依賴性 RNA 聚合酶的作用併入新生 RNA 鏈，從而導致病毒 RNA 複製期間的鏈終止作用(位置 i+3)延遲。透過 MERS-CoV RdRp 複合物評估 RDV-TP 合併作用的生化分析顯示，RDV-TP 會抑制 RNA 合成作用，IC₅₀ 值為 0.032 μM。在較高的核苷酸濃度下，RDV-TP 可能會因被病毒聚合酶轉譯而併入模板病毒 RNA，在此情況下也會抑制病毒的 RNA 合成作用。當病毒 RNA 模板中存在 remdesivir 核苷酸時，其與互補天然核苷酸合併的效率便會減弱，病毒的 RNA 合成作用也會因而受到抑制。Remdesivir 三磷酸鹽是哺乳動物之 DNA 與 RNA 聚合酶(包括人類的粒線體 RNA 聚合酶)的弱效抑制劑。

抗病毒活性

在初級人類呼吸道上皮(HAE)細胞中，remdesivir 可對 SARS-CoV-2 的臨床分離病毒株產生細胞培養抗病毒活性，治療 48 小時後的 50%有效濃度(EC₅₀)為 9.9 nM。在 Vero 細胞中，治療 24 小時後，remdesivir 對 SARS-CoV-2 的 EC₅₀ 值為 137 nM，治療 48 小時後則為 750 nM。

抗藥性

目前並無任何 SARS-CoV-2 產生 remdesivir 抗藥性方面的臨床資料。目前尚未進行過 SARS-CoV-2 在細胞培養中產生 remdesivir 抗藥性的評估。

在利用齧齒動物 CoV 鼠肝炎病毒所進行的細胞培養 remdesivir 抗藥性分析中，曾在各種 CoV 的殘留物中於病毒 RNA 依賴性 RNA 聚合酶發現兩種取代現象(F476L 與 V553L)。病毒合併發生這兩種取代現象會使病毒對 remdesivir 的敏感性降低 5.6 倍。在細胞培養試驗中，這些突變病毒呈現出病毒適應性降低的現象，在細胞培養試驗及小鼠模型的減毒 SARS-CoV 致病機轉試驗中，將對應的取代 (F480L 與 V557L)導入 SARS-CoV 會使病毒對 remdesivir 的敏感性降低 6 倍。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性

由於 VEKLURY 係短期用於 COVID-19 的治療，因此並未進行評估 remdesivir 之致癌可能性的長期動物研究。

Remdesivir 在一系列的分析中皆未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、採用人類周邊血液淋巴球所進行的染色體變異分析、以及活體大鼠微核分析。

生育力損害

以大鼠進行的非臨床毒性研究顯示，在主要循環代謝物(GS-441524)的暴露量約為人類於人類建議劑量下所達到之暴露量的 2 倍的劑量下，對雄性生育力無任何不良影響。

對母大鼠於交配前 14 天與懷孕期間每天靜脈注射投予全身毒性劑量(10 毫克/公斤)的 remdesivir 時，曾觀察到生殖毒性反應，包括黃體、著床位置數及存活胚胎減少；主要循環代謝物(GS-441524)的暴露量為人類於人類建議劑量下所達到之暴露量的 1.3 倍。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

動物模型中的治療效果

目前並不確知在 SARS-CoV-2 感染的動物模型中所觀察到的 remdesivir 抗病毒活性可如何轉化成患有症狀性疾病之病人的臨床療效。

Remdesivir 在感染 SARS-CoV-2 的恆河猴中可產生抗病毒活性。和投予安慰劑的動物相比較，於感染 SARS-CoV-2 後 12 小時開始以靜脈注射的方式投予 remdesivir 10/5 毫克/公斤(第 1 劑 10 毫克/公斤，之後每天一次 5 毫克/公斤)可減少呼吸道疾病的臨床徵兆、肺部病變與整體肺部病灶、以及肺臟的病毒 RNA 含量。

14 臨床研究

14.1 臨床試驗說明

摘列於表 11 的試驗曾評估過 VEKLURY 的療效與安全性。

表 11 使用 VEKLURY 治療罹患 COVID-19 之受試者的試驗

試驗	受試對象	試驗分組(受試者人數)	時間點
NIAID ACTT-1 ^a (NCT04280705)	住院，罹患輕/中度和重度 COVID-19	VEKLURY 10 天(532) 安慰劑(516)	隨機分組後 29 天
GS-US-540-5773 ^b (NCT04292899)	住院，罹患重度 COVID-19	VEKLURY 5 天(200) VEKLURY 10 天(197)	第 14 天
GS-US-540-5774 ^b (NCT04292730)	住院，罹患中度 COVID-19	VEKLURY 5 天(191) VEKLURY 10 天(193) 標準照護(200)	第 11 天
GS-US-540-9012 ^a (NCT04501952)	未住院，罹患輕至中度 COVID-19 且有惡化成重度疾病之風險	VEKLURY 3 天(279) 安慰劑(283)	第 28 天
GS-US-540-5823 (Cohorts 1-4, 8) ^c (NCT04431453)	罹患 COVID-19、 28 天大至<18 歲且體重至少 3 公斤的住院兒童受試者	VEKLURY 最長達 10 天(53)	第 10 天

COVID-19：2019 冠狀病毒疾病

a. 隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。

b. 隨機、開放性試驗。

c. 開放性試驗，描述性結果分析。

14.2 針對罹患輕/中度和重度 COVID-19 之住院受試者所進行的 NIAID ACTT-1 研究

一項隨機、雙盲、安慰劑對照性臨床試驗(ACTT-1)曾針對確定感染 SARS-CoV-2 並罹患輕度、中度或重度 COVID-19 的住院成人受試者比較使用 VEKLURY 治療 10 天(n=541)與使用安慰劑治療(n=521)的結果。輕/中度疾病的定義為 SpO₂ >94%，呼吸速率<24 次/分鐘，且不須補充氧氣；嚴重疾病的定義為室內空氣下的 SpO₂ ≤94%，呼吸速率≥24 次/分鐘，須吸氧治療，或須使用機械呼吸器。受試者必須符合下列至少一項條件才可納入試驗：放射造影顯示發生浸潤、室內空氣下的 SpO₂ ≤94%、須補充氧氣、或須使用機械呼吸器。使用 VEKLURY 治療的受試者在第一天接受 200 毫克的劑量，並於後續的天數中接受 100 毫克每日一次的劑量，一共接受 10 天的靜脈輸注治療。對在完成 10 天治療之前即出院的受試者，則停止使用 VEKLURY 治療。

在基礎期時，平均年齡為 59 歲(有 36%的受試者為 65 歲以上)；64%的受試者為男性，53%為白人，21%為黑人，13%為亞洲人；24%為西班牙人或拉丁美洲人；有 105 位受試者患有輕/中度疾病(兩個治療組中的比例皆為 10%)；有 957 位受試者患有重度疾病(兩個治療組中的比例皆為 90%)。此項試驗中的受試者皆未接種疫苗。共有 285 位受試者(27%) (接受 VEKLURY 治療者 n=131)使用侵入性機械呼吸器或葉克膜。最常見的共病症為高血壓(51%)、肥胖(45%)與第二型糖尿病(31%)；兩個治療組中的共病症分佈情形大致相當。

主要的臨床終點指標為在隨機分組後 29 天內復原的時間。復原的定義為出院且活動未受限、出院但活動受限且/或須在家吸氧治療、或住院但不須補充氧氣且不再需要持續性醫療照護。VEKLURY 組的中位復原時間為 10 天，安慰劑組則為 15 天(復原率比率為 1.29 [95% CI : 1.12 至 1.49]，p<0.001)。在進入試驗時患有輕/中度疾病的受試者中(n=105)，VEKLURY 組與安慰劑組的中位復原時間皆為 5 天(復原率比率為 1.22 [95% CI : 0.82 至 1.81])。在進入試驗時患有重度疾病的受試者中(n=957)，VEKLURY 組的中位復原時間為 11 天，安慰劑組則為 18 天(復原率比率為 1.31 [95% CI : 1.12 至 1.52])。

一個重要的次要終點指標為利用包含下列評估項目的8分序位量表進行評估的第15天臨床狀態：

1. 未住院，活動未受限；
2. 未住院，活動受限且/或須在家吸氧治療；
3. 住院，不須補充氧氣 – 不再需要持續性醫療照護；
4. 住院，不須補充氧氣 – 須接受持續性醫療照護(COVID-19相關治療或其他治療)；
5. 住院，須補充氧氣；
6. 住院，使用非侵入性呼吸器或高流量供氧裝置；
7. 住院，使用侵入性機械呼吸器或葉克膜；以及
8. 死亡。

整體而言，在第15天時，VEKLURY組的序位量表評估結果獲得改善的機率要高於安慰劑組(勝算比為 1.54 [95% CI : 1.25至1.91])。

整體而言，VEKLURY 組的 29 天死亡率為 11%，安慰劑組則為 15% (風險比率為 0.73 [95% CI : 0.52 至 1.03])。

14.3 針對罹患重度 COVID-19 之住院受試者所進行的 GS-US-540-5773 研究

一項針對確定感染 SARS-CoV-2、室內空氣下之 SpO₂ ≤94%且放射檢查顯示發生肺炎之成人受試者所進行的隨機、開放性、多中心臨床試驗(研究 5773)曾比較 200 位使用 VEKLURY 治療 5 天之受試者與 197 位使用 VEKLURY 治療 10 天之受試者的治療結果。對在完成其計劃書設定治療期間之前即出院的受試者，則停止使用 VEKLURY 治療。篩檢時已在使用機械呼吸器的受試者都被排除於試驗之外。所有受試者都接受靜脈輸注 VEKLURY 200 毫克(第 1 天)和 100 毫克每日一次(後續天數)加標準照護的治療。

在基礎期時，受試者的中位年齡為 61 歲(範圍：20 至 98 歲)；64%為男性，75%為白人，12%為黑人，12%為亞洲人；22%為西班牙人或拉丁美洲人。在基礎期時，10 天治療組(和 5 天治療組相比較)中有較多受試者須使用侵入性機械呼吸器或葉克膜(5% vs 2%)或高流量氧氣支持(30% vs 25%)。此項試驗中的受試者皆未接種疫苗。在兩個治療組中，從出現症狀與住院到投予第一劑 VEKLURY 之前的中位時間大致相當。

主要的終點指標為利用包含下列評估項目的 7 分序位量表進行評估的第 14 天臨床狀態：

1. 死亡；
2. 住院，使用侵入性機械呼吸器或葉克膜；
3. 住院，使用非侵入性呼吸器或高流量供氧裝置；
4. 住院，須低流量補充氧氣；
5. 住院，不須補充氧氣，但須接受持續性醫療照護(與 COVID-19 相關或無關的治療)；
6. 住院，不須補充氧氣，也不需要持續性醫療照護(計劃書指定之 remdesivir 以外的治療)；以及
7. 未住院。

整體而言，依據基礎期的治療組間差異進行修正之後，接受 5 天 VEKLURY 療程治療之受試者的第 14 天臨床狀態和接受 10 天療程治療的受試者大致相當(達改善效果的勝算比為 0.75 [95% CI:0.51 至 1.12])。依據基礎期的治療組間差異進行修正之後，5 天與 10 天治療組的復原率或死亡率並無任何具統計意義的差異。在 5 天與 10 天治療組中，第 28 天的所有導因死亡率分別為 12%與 14%。

14.4 針對罹患中度 COVID-19 之住院受試者所進行的 GS-US-540-5774 研究

一項針對確定感染 SARS-CoV-2、SpO₂ >94%且放射檢查顯示發生肺炎之住院成人受試者所進行的隨機、開放性、多中心臨床試驗(研究 5774)曾比較使用 VEKLURY 治療 5 天(n=191)與使用 VEKLURY 治療 10

天(n=193)和施以標準照護(n=200)的治療結果。對在完成其計劃書設定治療期間之前即出院的受試者，則停止使用 VEKLURY 治療。使用 VEKLURY 治療的受試者都接受靜脈輸注 VEKLURY 200 毫克(第 1 天)和 100 毫克每日一次(後續天數)的治療。

在基礎期時，受試者的中位年齡為 57 歲(範圍：12 至 95 歲)；61%為男性，61%為白人，19%為黑人，19%為亞洲人；18%為西班牙人或拉丁美洲人。此項試驗中的受試者皆未接種疫苗。在各個治療組中，基礎期的臨床狀態、氧氣支持狀態、以及從出現症狀與住院到投予第一劑 VEKLURY 之前的中位時間都大致相當。

主要的終點指標為利用包含下列評估項目的 7 分序位量表進行評估的第 11 天臨床狀態：

1. 死亡；
2. 住院，使用侵入性機械呼吸器或葉克膜；
3. 住院，使用非侵入性呼吸器或高流量供氧裝置；
4. 住院，須低流量補充氧氣；
5. 住院，不須補充氧氣，但須接受持續性醫療照護(與 COVID-19 相關或無關的治療)；
6. 住院，不須補充氧氣，也不需要持續性醫療照護(計劃書指定之 remdesivir 以外的治療)；以及
7. 未住院。

整體而言，在第 11 天時，5 天 VEKLURY 治療組的序位量表評估結果獲得改善的機率要高於僅接受標準照護的受試者(勝算比為 1.65 [95% CI: 1.09 至 2.48], p=0.017)。和僅接受標準照護的受試者相比較，10 天治療組的臨床狀態獲得改善的機率並不具統計意義(勝算比為 1.31 [95% CI: 0.88 至 1.95])。所有治療組的第 28 天所有導因死亡率皆為≤2%。

14.5 針對罹患輕至中度 COVID-19 且有惡化成重度疾病之高風險的非住院受試者所進行的 GS-US-540-9012 研究

一項隨機、雙盲、安慰劑對照性臨床試驗(研究 9012)曾針對未住院、罹患輕至中度 COVID-19、出現 COVID-19 症狀≤7 天、確定感染 SARS-CoV-2、且併有至少一項惡化至住院之危險因子的 554 位成人與 8 位兒童受試者(12 歲以上且體重至少 40 公斤)評估使用 VEKLURY 200 毫克每日一次治療 1 天，然後使用 VEKLURY 100 毫克每日一次治療 2 天(總共 3 天的靜脈給藥治療)的效果。惡化至住院的危險因子包括年齡≥60 歲、肥胖(BMI ≥30)、慢性肺病、高血壓、心血管或腦血管疾病、糖尿病、免疫功能低下狀態、慢性輕度或中度腎病、慢性肝病、目前患有癌症、以及鎌狀細胞疾病。

已在接受、須接受或預期須接受氧氣補充治療的受試者都被排除於這項試驗之外。受試者依 1:1 的比例隨機分組，並依居住於已受訓練的照護機構 (是/否)、年齡(<60 歲 vs ≥60 歲)和區域(美國 vs 美國之外)進行分層，然後分別接受 VEKLURY (n=279)或安慰劑(n=283)加標準照護的治療。

在基礎期時，平均年齡為 50 歲(有 30%的受試者為 60 歲以上)；52%為男性，80%為白人，8%為黑人，2%為亞洲人；44%為西班牙裔或拉丁美洲裔；中位身體質量指數為 30.7 公斤/米²。此項試驗中的受試者皆未接種疫苗。首次對受試者投予 VEKLURY 或安慰劑的地點為門診機構(84%)、居家照護處所(13%)或已受訓練的照護機構(3%)。最常見的共病症為糖尿病(62%)、肥胖(56%)和高血壓(48%)。開始治療之前的症狀持續時間中位數(Q1, Q3)為 5 (3, 6)天；基礎期的中位病毒量為 6.3 log₁₀ copies/mL。在 VEKLURY 治療組與安慰劑治療組之間，基礎期的人口統計學特性與疾病特性都相當平衡。

主要的評估指標為到第 28 天時發生 COVID-19 相關住院(定義為至少 24 小時的急性照護)或所有導因死亡的受試者比例。有 2 位(0.7%)使用 VEKLURY 治療的受試者和 15 位(5.3%)同時被隨機分配到安慰劑組的受試者發生指標事件(風險比為 0.134 [95% CI : 0.031 至 0.586] ; p=0.0076)。直至第 28 天皆未發現任何死亡案例。

14.6 針對罹患 COVID-19 之住院兒童受試者所進行的研究 GS-US-540-5823

這項第 2/3 期、單臂、開放性臨床研究(Study GS-US-540-5823)的主要目的為針對兒童受試者評估使用 VEKLURY 治療最長達 10 天的藥物動力學與安全性。共有 53 位至少 28 天大、體重至少 3 公斤、且確定發生 SARS-CoV-2 感染及住院的 COVID-19 兒童受試者分成 5 個群組接受評估：≥12 歲且體重≥40 公斤的受試者(n=12)；<12 歲且體重≥40 公斤的受試者(n=5)；≥28 天且體重≥20 至<40 公斤的受試者(n=12)；≥28 天且體重≥12 至<20 公斤的受試者(n=12)；以及≥28 天且體重≥3 至<12 公斤的受試者(n=12)。體重≥40 公斤的受試者於第 1 天接受 VEKLURY 200 毫克的劑量，然後於後續天數接受 VEKLURY 100 毫克每日一次的劑量；體重≥3 公斤至<40 公斤的受試者於第一天接受 VEKLURY 5 毫克/公斤的劑量，然後於後續天數接受 VEKLURY 2.5 毫克/公斤每日一次的劑量。依下列間隔時間進行評估：篩選；第 1 天(基礎期)；第 2-10 天，或直到出院，以先發生者為準；於第 30 (±5)天進行追蹤。對在完成 10 天治療之前即出院的受試者，則停止使用 VEKLURY 治療。

在基礎期時，中位年齡為 7 歲(Q1, Q3 : 2 歲, 12 歲)；57%為女性，70%為白人，30%為黑人，44%為西班牙裔或拉丁裔；中位體重為 25 公斤(範圍：4 至 192 公斤)。此項試驗中的受試者皆未接種疫苗。在基礎期時，共有 12 位受試者(23%)使用侵入性機械呼吸器，18 位(34%)使用非侵入性呼吸器或高流量氧氣；10 位(19%)使用低流量氧氣；並有 13 位(25%)接受室內空氣。投予第一劑 VEKLURY 前的症狀持續時間與住院時間的整體中位數(Q1, Q3)分別為 5 (3, 7)天和 1 (1, 3)天。

描述性結果分析顯示，使用 VEKLURY 治療最長達 10 天之後，第 10 天的臨床狀態(採用 7 分次序量表進行評估，範圍從死亡[1 分]到需要呼吸支持與含氧量降低再到出院[7 分])和基礎期相比較之變化的整體中位數(Q1, Q3)為+2.0 (1.0, 4.0)分。

第 10 天時，有 62%的受試者通報達到復原(定義為從基礎期臨床狀態評分 2 至 5 分改善至 6 或 7 分，或從基礎期的 6 分改善至 7 分)的效果；達到復原效果的中位時間(Q1, Q3)為 7 (5, 16)天。

整體而言，有 60%的受試者於第 10 天之前出院，並有 83%的受試者於第 30 天之前出院。有 3 位受試者(6%)於研究期間死亡。

16 包裝規格/儲存與操作

包裝規格

VEKLURY 凍晶乾燥注射劑 100 毫克/瓶為單劑小瓶裝，瓶中裝有無菌、不含防腐劑、白色至灰白色至黃色的凍晶乾燥粉末。本品須經調製與進一步的稀釋之後，再靜脈輸注給藥[參見用法用量(2.4)]。未使用的部份請予以丟棄。

儲存與操作

切勿重複使用調製後或稀釋後的 VEKLURY，或將其保存以供未來使用。這些產品都不含任何防腐劑；因此，已部份使用的小瓶應予以丟棄[參見用法用量(2.5)]。

請將 VEKLURY 凍晶乾燥注射劑 100 毫克/瓶儲存於 30°C 以下(86°F 以下)的環境，直到要使用再取出。

調製之後，應立即使用小瓶製備稀釋溶液。應於投藥當天將調製後的溶液稀釋於 0.9%氯化鈉注射液中。以生理食鹽水稀釋之後，任何溶液只要在 20 至 25°C 的溫度下存放>4 小時(包含以注射用水調製之後的時間)，或在 2 至 8°C 的溫度下存放>24 小時(包含以注射用水調製之後的時間)，即不可使用，並應予以丟棄。

成品製造及包裝廠:

1. Jubilant HollisterStier, LLC (3525 N. Regal Street Spokane, WA 99207 USA)
2. Patheon Manufacturing Services LLC (5900 Martin Luther King Jr Highway Greenville, NC 27834 USA)
3. Hikma Farmaceutica (Portugal) S.A. (Estrada Rio Da Mo, 8/8A/8B Terrugem SNT, 2705-906 Portugal)
4. Hospira, Inc. (1776 North Centennial Drive McPherson, KS 67460 USA)
5. Patheon Italia S.p.A.(Viale Gian Battista Stucchi 110 Monza, 20900 Italy)
6. Valdepharm (Parc D Incarville, Parc de la Fringale Val de Reuil, 21700 France)
7. Xellia Pharmaceuticals USA LLC (200 Northfield Rd Bedford, OH 44146 USA)

成品包裝廠:

1. Gilead Sciences, Inc. (1800 Wheeler Avenue La Verne, CA 91750 USA)
2. AndersonBrecon Inc. (4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109 USA)

3. Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business and Technology Park Carrigtohill, Co. Cork Ireland)
4. Millmount Healthcare Ltd.(Block-7, City North Business Campus Stamullen, Co Meath Ireland)

Local License Holder: 香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司

Address of Local License Holder: 台北市信義區松仁路 32 號 10 樓之 1-36 號 10 樓之 1

TW-DEC22-US-APR22 (CCDS 4, 7 & 8 only)