



韋如意凍晶乾燥注射劑100毫克/瓶

Veklury Lyophilized Powder for Injection 100mg/Vial

衛部藥輸字 第 027899 號

限由醫師使用

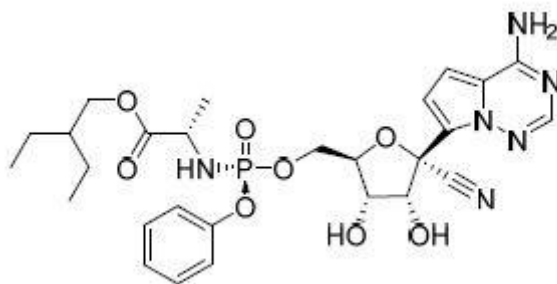
版本日期 2024-06-12

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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-altronitril-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(3.2.1, 3.2.2)]。

1.2 賦形劑

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。

1.3 劑型

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。

1.4 藥品外觀

白色至灰白色至黃色的凍晶乾燥粉末。

2 適應症

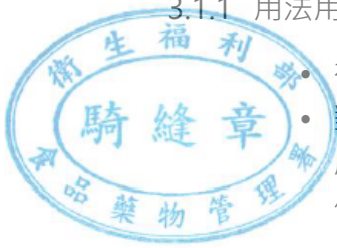
適用於治療下列病人的新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)：

- 發生肺炎並須給予氧氣治療(開始本品治療時須使用低或高流量氧氣或其他非侵入性呼吸器)的成人與28天大以上且體重至少3公斤之兒童
- 不須氧氣治療但惡化成重度COVID-19風險較高的成人與28天大以上且體重至少3公斤之兒童

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 用法用量概述



- 在使用VEKLURY治療期間應監視病人的反應。
- 對在門診接受VEKLURY治療的病人，應依據當地的醫療實務進行監視。應在可以治療嚴重過敏反應(severe hypersensitivity reactions) (包括過敏性反應[anaphylaxis])的條件下使用本藥。
- 用於治療成人與28天大以上且體重至少3公斤兒童病人的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。

3.1.2 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(5.1.2)與特殊族群注意事項(6.6)]。

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[參見副作用/不良反應(8.2)]。

3.1.3 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

劑量

- 對成人及體重至少40公斤的兒童病人，建議劑量為第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，體重至少3公斤但未滿40公斤的兒童病人，建議劑量為第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)。

治療時間

針對發生肺炎並須給予氧氣治療的病人，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，總治療時間不超過10天。

針對不須氧氣治療但惡化成重度COVID-19風險較高的病人，在確診罹患COVID-19之後，須儘快並於出現症狀後7天內開始治療，總治療時間為3天。

VEKLURY必須先調製，再進一步稀釋，然後再靜脈輸注給藥。詳細的製備與投藥指示請參見用法及用量(3.2.1、3.2.2)。

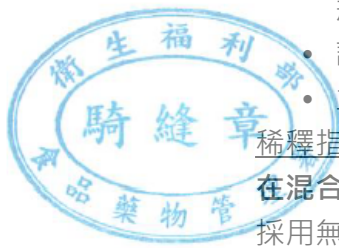
3.2 調製方式

3.2.1 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[參見用法及用量(3.2.3)]。

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 x 20毫升)
	100毫升	40毫升	40毫升(2 x 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。
- 製備好的輸注溶液在室溫下(20°C至25°C [68°F至77°F])可維持安定24小時，在冷藏溫度下(2°C至8°C [36°F至46°F])可維持安定48小時。

投藥指示

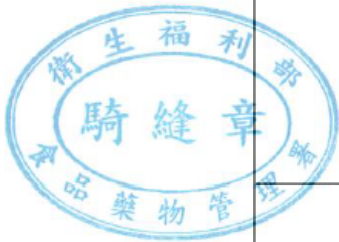
切勿將製備好的稀釋溶液與任何其他藥物同時投予。目前並不確知VEKLURY注射劑與0.9%氯化鈉注射液以外之靜脈注射液及藥物的相容性。以30至120分鐘靜脈輸注的方式投予VEKLURY。

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(hypersensitivity)的徵兆和症狀[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

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

3.2.2 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[參見用法及用量(3.2.3)]。

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下(20°C至25°C [68°F至77°F])可維持安定24小時，在冷藏溫度下(2°C至8°C [36°F至46°F])可維持安定48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[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(5.1.1)]。

3.2.3 製備後之藥物的存放

調製之後，請立即使用小瓶製備稀釋溶液。在投藥之前，輸注袋中的VEKLURY稀釋溶液在室溫下(20°C至25°C [68°F至77°F])可存放最多24小時，在冷藏溫度下(2°C至8°C [36°F至46°F])可存放最多48小時。

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。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 腎功能不全

對併有任何程度之腎功能不全的病人，包括接受透析治療的病人，都不建議調整VEKLURY的劑量。投予VEKLURY時，不須考慮透析治療的時間點[參見用法及用量(3.1.3)與特殊族群注意事項(6.4, 6.7)]。

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(5.1.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏，包括輸注相關反應與過敏性反應

曾在投予VEKLURY期間及投藥之後觀察到發生過敏反應(hypersensitivity reaction)，包括輸注相關反應與過敏性反應(anaphylactic reaction)；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)]。

5.1.2 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[參見副作用/不良反應(8.2)]。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[參見用法及用量(3.1.2)與特殊族群注意事項(6.6)]。

- 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。

5.1.3 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[參見交互作用(7)與藥理特性(10.1)]。

5.2 藥物濫用及依賴性

不適用。

5.3 操作機械能力

不適用。

5.4 實驗室檢測

不適用。

5.5 其他注意事項

不適用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據從一項臨床試驗(IMPAACT 2032)、已發表的報告、進行中的COVID-PR懷孕暴露登錄

(pregnancy exposure registry)、以及孕婦remdesivir恩慈使用結果所獲得的資料，於第二和第三孕期暴露於本藥之後，並未發現任何重大出生缺陷、流產、或母體/胎兒不良影響方面的藥物相關風險。不過，現有的懷孕相關資料並不足以評估於第一孕期暴露於remdesivir的風險。一項評估懷孕期間之remdesivir藥物動力學的研究顯示，在懷孕與未懷孕的個體之間，並無任何具臨床關聯性的差異。對在懷孕期間接受VEKLURY治療的病人，並不建議調整劑量(參見試驗資料) [參見藥物動力學特性(11)]。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)。在懷孕期間，未經治療的COVID-19也會為母體和胎兒帶來風險(參見臨床考量)。

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背景風險。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

在懷孕期間罹患COVID-19會對母體和胎兒造成不良的影響，包括子癲前症、子癲、早產、早期破水、靜脈血栓栓塞疾病、以及胎兒死亡。

試驗資料

人體試驗資料

一項非隨機分組、開放性臨床研究(IMPAACT 2032)曾針對25位懷孕的住院病人和28位具生育能力但未懷孕的住院病人，評估使用VEKLURY治療最長10天的藥物動力學與安全性。受試者先使用靜脈輸注VEKLURY 200毫克每日一次的劑量治療1天，然後在後續天數接受VEKLURY 100毫克每日一次的治療。受試者皆於第四次輸注VEKLURY之前納入試驗。於以下時間點進行評估：篩選期；輸注前(定義為第一次輸注開始前48小時)；每次輸注當天；最後一次輸注後48小時；最後一次輸注後7天；最後一次輸注後4週。另外並針對生產的受試者於產後24小時進行評估。如果受試者在完成10天的治療之前出院，即停止使用VEKLURY治療。

在25位懷孕的受試者中，中位年齡為33歲(Q1, Q3: 27歲, 37歲)；40%為白人，24%為黑人，48%為西班牙裔或拉丁裔。在基礎期時，共有9位受試者(36%)使用高流量氧氣；12位受試者(48%)使用低流量氧氣；並有1位受試者(4%)接受室內空氣。有3位受試者(12%)沒有基礎期氧氣狀態的資料。住院前的整體症狀持續時間中位數(Q1, Q3)為7 (6, 9)天。投予第一劑VEKLURY之前的整體症狀持續時間中位數(Q1, Q3)為8 (6, 9)天。

在25位懷孕的受試者中，基礎期時的中位妊娠週數為28週(範圍：22至33週)，處於第二和第三孕期的受試者大約各半。在懷孕(n=21)與未懷孕(n=22)的個體之間，在remdesivir或其代謝物(GS-704277和GS-441524)的藥物動力學方面並未觀察到任何具臨床關聯性的差異[參見藥物動力學特性(11)]。在第一孕期與第二/三孕期之間，remdesivir或其代謝物的藥物動力學預期不會有差異。所觀察到的不良反應和成人VEKLURY臨床試驗中的觀察結果大致相同[參見副作用/不良反應(8.2)]。在此項研究期間出生的嬰兒中，並未發現任何不良反應(n=16)。

動物試驗資料

曾對懷孕的大鼠和兔子分別於懷孕第6至17天和第7至20天靜脈注射投予remdesivir (劑量最高達20毫克/公斤/日)，另外也曾對大鼠於懷孕第6天至哺乳/產後第20天靜脈注射投予remdesivir。在懷孕動物中，於非毒性劑量下，在大鼠和兔子中皆未發現任何胚胎-胎兒發育(大鼠和兔子)或出生前/後發育(大鼠)方面的不良影響。在器官發生期間，主要循環代謝物(GS-441524)的暴露量要比人類於人類建議劑量下所達到的暴露量高出4倍(大鼠和兔子)。在一項出生前/後發育研究中

· remdesivir之主要循環代謝物(GS-441524)的暴露量和人類於人類建議劑量下所達到的暴露量相近。

6.2 哺乳

風險摘要

一份已發表的病例報告指出，remdesivir及其活性代謝物GS-441524會出現於人類的乳汁。獲自藥物安全監視報告的資料(n=11)並未顯示以母乳餵哺的嬰兒會因經由乳汁暴露於remdesivir和其活性代謝物而受到不良的影響。目前並無任何關於remdesivir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

對懷孕大鼠於懷孕第6天至哺乳第20天每天靜脈注射remdesivir之後，曾在哺乳仔鼠的血漿中檢出remdesivir和其代謝物，這可能是remdesivir及/或其代謝物出現於乳汁中所致。在哺乳第10天時，哺乳仔鼠體內的暴露量約為母體暴露量的1%。Remdesivir在動物乳汁中的濃度並不一定能夠預測該藥物在人類乳汁中的濃度。

6.3 有生育能力的女性與男性

不適用。

6.4 小兒

對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。用於此年齡群已獲得下列試驗的支持：

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[參見副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學特性(11)、臨床試驗資料(12.6)]。

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[參見副作用/不良反應(8.2)與臨床試驗資料(12)]。

VEKLURY用於腎功能不全兒童病人係以成人的安全性資料做為佐證[參見副作用/不良反應(8.2)、特殊族群注意事項(6.7)]。在VEKLURY用於輕度或中度腎功能不全兒童病人的安全性方面，現有的資料相當有限。目前並無任何關於VEKLURY用於重度腎功能不全兒童病人之安全性方面的資料。

在重度腎功能不全的成人中，包括須接受透析治療的人，GS-441524與GS-704277

(remdesivir的代謝物)及賦形劑betadex sulfobutyl ether sodium (SBECD)的暴露量會升高[參見藥物動力學特性(11)]。VEKLURY含有SBECD成分，當靜脈給藥時，SBECD會經由腎絲球體過濾的作用排除，因此，對腎功能未成熟或腎功能不全的兒童病人投藥時，可能會導致SBECD的暴露量

較高。

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

6.5 老年人

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(含)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(含)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(含)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(含)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[參見臨床試驗資料(12)]。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。

6.6 肝功能不全

對輕度、中度或重度肝功能不全(Child-Pugh A、B或C級)的病人，並不建議調整VEKLURY的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

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[參見用法及用量(3.1.2)與警語及注意事項(5.1.2)]。

6.7 腎功能不全

VEKLURY用於治療併有腎功能不全的COVID-19病人，包括接受透析治療的病人，已從下列試驗的安全性資料與藥物動力學資料獲得支持：

- 一項針對成人所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(研究5912) [參見副作用/不良反應(8.2)和藥物動力學特性(11)]。
- 一項針對腎功能正常與腎功能不全之受試者所進行的開放性、平行分組、單一劑量試驗(試驗9015) [參見藥物動力學特性(11)]。

一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(研究GS-US-540-5912)曾針對163位受試者評估VEKLURY用於治療罹患COVID-19之腎功能不全病人(包括接受透析治療的病人)時的藥物動力學與安全性[參見副作用/不良反應(8.2)和藥物動力學特性(11)]。

研究GS-US-540-5912曾針對243位確診罹患COVID-19且併有腎功能不全的住院成人受試者評估使用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4天(總共最長5天的靜脈給藥治療)的效果。這項試驗包含90位(37%)併有AKI (定義為血清肌酸酐在48小時內升高50%，且在施以支持性照護的情況下，此升高現象仍持續 ≥ 6 小時)的受試者，64位(26%)併有CKD (eGFR < 30 毫升/分鐘/1.73米²)的受試者，以及89位(37%)併有須接受血液透析治療之ESRD (eGFR < 15 毫升/分鐘/1.73米²)的受試者。受試者以2:1的比例隨機分組，並依ESRD、須使用高流量氧氣和地區(美國與美國境外)分層，分別接受VEKLURY (n=163)或安慰劑(n=80)加標準照護的治療。

在基礎期時，平均年齡為69歲(有62%的受試者為65歲以上)；57%的受試者為男性，67%為白人，26%為黑人，3%為亞洲人。最常見的基礎期危險因子為高血壓(89%)、糖尿病(79%)和心血管或腦血管疾病(51%)；兩個治療組的危險因子分佈情形大致相同。在基礎期時，共有45位受試者(19%)使用高流量氧氣，144位(59%)使用低流量氧氣，54位(22%)接受室內空氣；並無任何受試者使用侵入性機械呼吸器(IMV)。共有182位受試者(75%)並未接受腎臟替代療法的治療，並有31位受試者(13%)曾接種COVID-19疫苗。

罹患COVID-19且併有腎功能不全之受試者(包括接受透析治療的受試者)中的安全性相關結果和成

人VEKLURY臨床試驗中所觀察到的安全性相關結果大致相同[參見副作用/不良反應(8.2)]。研究GS-US-540-5912因現實性的問題而提早結束，由於納入人數低於預期，統計檢定力不足以進行療效評估。

一項開放性、平行分組、單一劑量試驗(研究GS-US-540-9015)曾針對75位受試者(43位腎功能不全的受試者與32位腎功能正常且其他條件相當的對照受試者)評估VEKLURY用於治療腎功能正常與腎功能不全(包括接受透析治療)之受試者時的藥物動力學與安全性[參見藥物動力學特性(11)]。試驗GS-US-540-5912和GS-US-540-9015顯示，和腎功能正常的受試者相比較，在輕度至重度腎功能不全的受試者中，包括須接受透析治療的受試者，GS-441524和GS-704277 (remdesivir的代謝物)及賦形劑SBECD的暴露量會升高[參見藥物動力學特性(11)]。

對併有任何程度之腎功能不全的病人，包括接受透析治療的病人，都不建議調整VEKLURY的劑量[參見用法及用量(3.1.2, 3.3.1)、特殊族群注意事項(6.4)]。

6.8 其他族群

不適用。

7 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(5.1.3)與藥理特性(10.1)]。

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[參見藥物動力學特性(11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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(5.1.1)]
- 轉胺酶升高的風險增加[參見警語及注意事項(5.1.2)]

8.2 臨床試驗經驗

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四項涵蓋1,476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之非住院成人與青少年受試者(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[參見臨床試驗資料(12.1)]。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(serious)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[參見臨床試驗資料(12.2)]。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)、肝功能指數升高(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[參見臨床試驗資料(12.3)]。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	VEKLURY 10天
---------	---------------	----------------



	N=191 n (%)	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組並未進行不良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公斤的青少年受試者)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公斤的青少年受試者)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[參見臨床試驗資料(12.4)]。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(5.1.1)]。
- 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(9位中0位)出現任何等級的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 $\geq 3\%$ 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 $\geq 3\%$ 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受試者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 在門診試驗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。

罹患COVID-19且併有腎功能不全之成人的臨床試驗經驗

研究GS-US-540-5912是一項隨機、雙盲、安慰劑對照性臨床試驗，在這項試驗中有163位確診罹患COVID-19且併有急性腎損傷(AKI；N=60)、慢性腎病(CKD；eGFR<30毫升/分鐘/1.73米²；N=44)或須接受血液透析治療之末期腎病(ESRD；eGFR<15毫升/分鐘/1.73米²；N=59)的住院受試者接受VEKLURY治療最長5天[參見特殊族群注意事項(6.7)]。所觀察到的不良反應和在成人VEKLURY臨床試驗中的觀察結果大致相同。有13位(8%) VEKLURY組受試者和3位(4%)安慰劑組受試者通報發生不良反應(所有等級)。最常見的不良反應為噁心(1%)、腹痛(1%)和腹瀉(1%)。並無任何受試者發生嚴重不良反應。有一位受試者因發生脂肪酶升高之不良反應而永久停止治療。在試驗GS-US-540-5912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)的發生頻率列於表10。

表10 在試驗5912中，有≥3%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=163	安慰劑 N=80
淋巴球減少	27%	27%
血紅素降低	25%	25%
血糖升高	15%	19%
尿酸升高	11%	4%



肌酸酐升高	12%	14%
白蛋白降低	12%	10%
脂肪酶升高	12%	7%
凝血酶原時間延長	11%	4%
凝血酶原INR升高	7%	4%
AST升高	6%	4%
促凝血酶原激酶時間延長	5%	4%
ALT升高	5%	6%
血鈉升高	3%	3%
血鈣升高	3%	0

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。

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[參見臨床試驗資料(12.6)]：

- ≥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(anaphylaxis)、血管性水腫、輸注相關反應、過敏(hypersensitivity)
- 檢查發現：轉胺酶升高

8.3 上市後經驗

不適用

9 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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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。

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 RdRp的作用併入新生RNA鏈，從而導致病毒RNA複製期間的延遲鏈終止作用(位置i+3)。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。

10.2 藥效藥理特性

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。

抗病毒活性細胞培養

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。在連續人類肺上皮細胞系Calu-3與A549-hACE2中，remdesivir可抑制SARS-CoV-2的複製作用，EC₅₀值分別為治療72小時後280 nM，以及治療48小時後115 nM。

和濃度高達2.5 μM的chloroquine phosphate或hydroxychloroquine sulfate併用時

，remdesivir在A549-hACE2細胞中對SARS-CoV-2的EC₅₀值並無差異。在另一項研究中，將remdesivir與chloroquine phosphate在感染呼吸道融合病毒(RSV)的HEp-2細胞中於臨床相關濃度下進行共同培育時，chloroquine phosphate會以具劑量依賴性的模式拮抗remdesivir的抗病毒活性。觀察發現，當chloroquine phosphate的濃度增加時，remdesivir的EC₅₀值也會升高。在A549-hACE2、HEp-2和正常人類支氣管上皮細胞中，chloroquine phosphate或hydroxychloroquine sulfate的濃度增加會減少remdesivir triphosphate的形成。

根據以病毒產率降低分析及/或N蛋白ELISA分析所進行的細胞培養敏感性測試，和早期的SARS-CoV-2譜系(譜系A)分離病毒株相比較，remdesivir對SARS-CoV-2變異株的臨床分離病毒株仍保有類似的抗病毒活性，包括Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2)、Epsilon (B.1.429)、Zeta (P.2)、Iota (B.1.526)、Kappa (B.1.617.1)、Lambda

(C.37)、以及Omicron變異株(包括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和XBB.1.5)。就這些變異株而言，和早期SARS-CoV-2譜系(譜系A)分離病毒株相比較的EC₅₀倍數變化值的範圍介於0.2至2.3之間。

臨床試驗

試驗GS-US-540-5776 (ACTT-1)的SARS-CoV-2 RNA排出(shedding)相關結果顯示，和安慰劑相比較，remdesivir並不會明顯減少住院病人之口咽或鼻咽拭子或血漿樣本中的可檢測SARS-CoV-2 RNA含量，試驗GS-US-540-9012的SARS-CoV-2 RNA排出相關結果也顯示，和安慰劑相比較，remdesivir並不會明顯減少非住院病人之鼻咽拭子中的可檢測SARS-CoV-2 RNA含量。

抗藥性

細胞培養

在細胞培養中曾篩選出對remdesivir敏感性較低的SARS-CoV-2分離病毒株。在一項以GS-441524 (remdesivir的母核苷)進行的篩選中，曾出現於病毒RdRp (nsp12)之V166A、N198S、S759A、V792I、C799F和C799R位置表現胺基酸取代的病毒集合。透過定點突變法將這些取代個別導入野生型重組病毒時發現，病毒對remdesivir的敏感性降低了1.7至3.5倍。在一項以remdesivir進行的細胞培養抗藥性篩選試驗中，曾出現nsp12胺基酸取代E802D，這種取代會使病毒對remdesivir的敏感性降低2.5倍。在另一項以remdesivir進行並使用病毒聚合酶中帶有P323L取代之SARS-CoV-2分離病毒株的篩選試驗中，曾出現發生於V166L位置的單一胺基酸取代。單獨帶有P323L取代或合併帶有P323L+V166L取代的重組SARS-CoV-2對remdesivir的敏感性分別降低了1.3倍和1.5倍。

在利用嚙齒動物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RdRp (nsp12)發現兩種取代現象(F476L與V553L)。將對應的取代(F480L與V557L)導入SARS-CoV時，在細胞培養試驗會使病毒對remdesivir的敏感性降低6倍，在小鼠模型中會延緩SARS-CoV致病。當個別導入SARS-CoV-2重組病毒時，F480L和V557L位置上的對應取代各會使病毒對remdesivir的敏感性降低2倍。

臨床試驗

在一份已發表的文獻中，有一位使用remdesivir治療的病人出現SARS-CoV-2 nsp12 E802D取代。這種E802D取代現象使remdesivir的EC₅₀值升高了2.5倍。

在研究GS-US-540-5776 (ACTT-1)的61位有基礎期和基礎期後定序資料的受試者中，使用VEKLURY治療之受試者的病毒RdRp (nsp12)出現取代現象的發生率和使用安慰劑的受試者大致相當。有兩位使用VEKLURY治療的受試者出現先前曾在抗藥性篩選試驗中發現的取代現象(一位是出現nsp12 V792I取代，另一位是出現C799F取代)。根據臨床分離病毒株的評估結果，這些取代現象分別會使病毒對remdesivir的敏感性降低2.2倍和2.5倍。

在研究GS-US-540-9012的244位有基礎期和基礎期後定序資料的受試者中，使用VEKLURY治療之受試者的病毒RdRp (nsp12)出現取代現象的發生率和使用安慰劑的受試者大致相當。有一位使用VEKLURY治療之受試者的RdRp出現一種取代現象(nsp12 A376V)，且次基因組複製子分析顯示，這種取代現象會使病毒對remdesivir的敏感性降低12.6倍。該受試者並未住院，並且在第14天(含)之前，除了味覺與嗅覺喪失之外，所有的基礎期症狀都出現緩解的現象。

在研究GS-US-540-5912的60位有基礎期和基礎期後定序資料的受試者中，有8位使用VEKLURY治療之受試者的病毒RdRp (nsp12)出現取代現象。在其中4位使用VEKLURY治療的受試者中，RdRp出現了以下三種取代現象(nsp12 E136V、M794I或C799F)，次基因組複製子分析顯示，這些取代現象分別會使病毒對remdesivir的敏感性降低2.9倍、2.9倍和3.4倍。

在研究GS-US-540-5823的有基礎期和基礎期後定序資料的兒童受試者中，有2/23位使用VEKLURY治療之受試者的病毒RdRp (nsp12)出現取代現象。所觀察到的取代現象並未使病毒對remdesivir產生抗藥性(G670V；EC₅₀相對於參考值的變化為0.96倍)，或是在次基因組複製子分析中未產生複製作用，因而無法確定其對remdesivir敏感性的影響(V495F、A656P、A656P+G670V)。在複製-轉錄複合體的其他蛋白(nsp9-10、nsp12-14)中，並未觀察到任何與remdesivir抗藥性相關的取代現象。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 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，未發現對雄性生育力之不良影響。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。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

對雄性恆河猴連續7天靜脈注射(緩慢推注) 5、10及20毫克/公斤/日之劑量的remdesivir之後，在所有劑量下都會導致平均尿素氮升高與平均肌酸酐升高、腎小管萎縮、以及嗜鹼性球增多和尿中出現圓柱體。

對大鼠連續長達4週靜脈注射(緩慢推注) ≥3毫克/公斤/日之劑量的remdesivir之後，會導致意味發生腎損傷及/或腎功能障礙的結果。

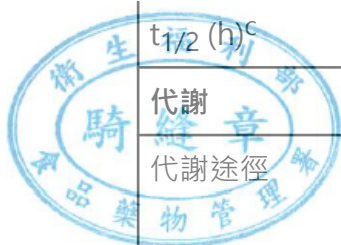
在大鼠與猴子中，在主要循環代謝物(GS-441524)的暴露量低於人類於人類建議劑量下所達到之暴露量的劑量下，曾觀察到腎臟相關影響。

11 藥物動力學特性

Remdesivir與代謝物的藥物動力學(PK)特性如表11所示。Remdesivir與代謝物在罹患COVID-19之成人中的多次投藥PK參數如表12所示。

表11 Remdesivir與代謝物(GS-441524及GS-704277)的藥物動力學特性

	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
吸收			
T _{max} (h) ^a	0.67-0.68	1.51-2.00	0.75-0.75
分佈			
人類血漿蛋白結合率%	88-93.6 ^b	2	1
血液/血漿比率	0.68-1.0	1.19	0.56
排除			



t _{1/2} (h) ^c	1	27	1.3
代謝			
代謝途徑	CES1 (80%) 組織蛋白酶A (10%) CYP3A (10%)	未明顯經過代謝	HINT1
排泄			
主要排除途徑	代謝	腎絲球體過濾與腎小管主動分泌	代謝
經尿液排泄的劑量比例% ^d	10	49	2.9
經糞便排泄的劑量比例% ^d	ND	0.5	ND

ND=未檢出

- 以30分鐘IV輸注的方式投予remdesivir (研究GS-US-399-5505)；於第1天及第5或10天所觀察到的中位數範圍。
- 根據源自2項獨立試驗的remdesivir蛋白結合率範圍，並無任何證據顯示remdesivir的蛋白結合率具有濃度依賴性。
- 中位數(研究GS-US-399-4231)
- 平均值(研究GS-US-399-4231)

表12 對罹患COVID-19之成人IV投予VEKLURY 100毫克之後，Remdesivir與代謝物(GS-441524及GS-704277)的多次投藥PK參數^a

參數 平均值 ^b (95% CI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{trough} (ng/mL)	ND	61.5 (56.5, 66.8)	ND

CI=信賴區間；ND=無法檢出(投藥後24小時)

- 連續3天30分鐘IV輸注remdesivir的群體PK估計值(研究GS-US-540-9012，n=147)。
- 幾何平均估計值。

特定族群

曾利用群體藥物動力學分析評估以性別、種族、年齡和腎功能為基礎的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-441524與GS-704277)。目前尚無東亞族群與西方族群的藥物動力學比較資訊。

懷孕病人

曾針對懷孕的COVID-19病人評估remdesivir及其循環代謝物(GS-441524和GS-704277)的藥物動力學。在懷孕期間，remdesivir及其循環代謝物的暴露量(AUC_{tau}、C_{max}和C_{tau})和未懷孕的病人大致相當(參見表13)。

表13 對懷孕和未懷孕的COVID-19病人靜脈投予VEKLURY之後，Remdesivir與代謝物(GS-441524及GS-704277)的多次投藥PK參數^a



參數 平均值 ^b (90% CI)	懷孕病人 (N=21)	未懷孕病人 (N=22)
Remdesivir		
C _{max} (ng/mL)	1360 (978, 1890)	1240 (891, 1720)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	1250 (916, 1700) ^c	1300 (1070, 1590) ^d
GS-441524		
C _{max} (ng/mL)	113 (102, 126)	121 (108, 136)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	1840 (1630, 2070) ^e	2050 (1780, 2350) ^f
C _{tau} (ng/mL)	51.6 (44.7, 59.6) ^e	57.1 (48.7, 66.9) ^f
GS-704277		
C _{max} (ng/mL)	217 (187, 252)	213 (188, 240)
AUC _{tau} (ng•h/mL)	454 (406, 508) ^e	437 (384, 497)

CI = 信賴區間

a. 研究CO-US-590-5961 (IMPAACT)。

b. 幾何平均估計值。

c. N=18

d. N=17

e. N=20

f. N=21

腎功能不全病人

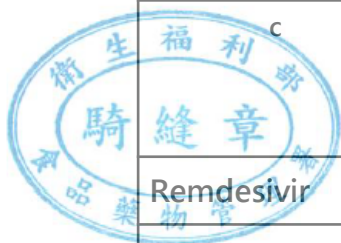
曾針對健康受試者、輕度(eGFR 60-89毫升/分鐘/1.73米²)、中度(eGFR 30-59毫升/分鐘/1.73米²)、重度(eGFR 15-29毫升/分鐘/1.73米²)腎功能不全或腎衰竭(eGFR<15毫升/分鐘/1.73米²)並接受透析治療或未接受透析治療的受試者投予單劑最高100毫克的VEKLURY (參見表14)；以及針對腎功能嚴重下降(AKI [定義為血清肌酸酐在48小時內升高50%，且在施以支持性照護的情況下，此升高現象仍持續≥6小時]；CKD [eGFR<30毫升/分鐘/1.73米²]；或須接受血液透析治療的ESRD [eGFR<15毫升/分鐘/1.73米²])的COVID-19病人於第1天投予VEKLURY 200毫克起始劑量，再於第2天到第5天投予100毫克的劑量(參見表15)，然後評估remdesivir及其代謝物(GS-441524和GS-704277)和賦形劑SBECD的藥物動力學。Remdesivir的藥物動力學暴露量並不會因腎功能或於透析前後投予VEKLURY的時間點而受到影響。

在腎功能不全的受試者中，GS-441524、GS-704277和SBECD的暴露量分別要比腎功能正常的受試者高出7.9倍、2.8倍和21倍(參見表14和表15)。這些變化不被認為具有臨床意義[參見副作用/不良反應(8.2)和特殊族群注意事項(6.7)]。

血液透析並無法有效移除remdesivir。GS-441524和GS-704277的平均血液透析廓清率分別為149毫升/分鐘和92.6毫升/分鐘。

表14 對腎功能不全^b的成人IV投予單劑VEKLURY之後，Remdesivir與代謝物(GS-441524及GS-704277)的PK參數^a和腎功能正常的成人相比較的結果

平均比率(90% CI)	60-89 毫升/	30-59 毫升/	15-29 毫升/	<15毫升/分鐘 ^b
--------------	--------------	--------------	--------------	-----------------------



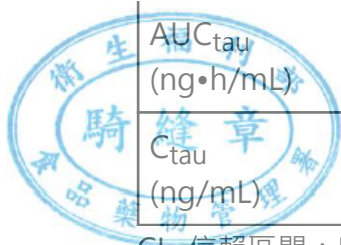
	分鐘 ^b N=10	分鐘 ^b N=10	分鐘 ^b N=10	血液透析前 N=6	血液透析後 N=6	未接受 透析治療 N=3
Remdesivir						
C _{max}	0.96 (0.71, 1.31)	1.20 (1.01, 1.42)	0.97 (0.83, 1.13)	0.89 (0.67, 1.18)	1.13 (0.79, 1.60)	0.94 (0.65, 1.35)
AUC _{inf}	1.00 (0.75, 1.32)	1.22 (0.98, 1.52)	0.94 (0.83, 1.07)	0.80 (0.59, 1.08)	1.08 (0.72, 1.63)	0.89 (0.55, 1.43)
GS-441524						
C _{max}	1.07 (0.90, 1.26)	1.44 (1.13, 1.85)	1.68 (1.28, 2.20)	2.27 (1.72, 2.99)	3.07 (2.21, 4.26)	3.00 (2.63, 3.42)
AUC _{inf}	1.19 (0.97, 1.47)	2.02 (1.57, 2.62)	3.26 (2.39, 4.46)	4.97 (3.65, 6.77)	6.22 (4.44, 8.71)	7.87 (6.49, 9.53)
GS-704277						
C _{max}	2.25 (1.20, 4.20)	1.83 (1.34, 2.49)	1.27 (0.96, 1.68)	1.43 (1.00, 2.05)	1.23 (0.84, 1.80)	1.76 (1.19, 2.61)
AUC _{inf}	1.39 (1.13, 1.71)	2.01 (1.48, 2.73)	1.78 (1.27, 2.49)	2.18 (1.61, 2.95)	2.06 (1.42, 2.97)	2.81 (1.79, 4.43)

CI=信賴區間

- 採用一項針對性第1期腎功能不全研究(GS-US-540-9015)的非房室模型分析來估算暴露量；投予最高100毫克的單一劑量；每位腎功能不全的受試者都有一位條件相當的對照受試者，其腎功能正常(eGFR $\geq$ 90毫升/分鐘/1.73米²)、性別相同、且BMI ($\pm$ 20%)與年齡($\pm$ 10歲)都相近。
- eGFR的計算係採用腎病飲食調整公式，且數值係以毫升/分鐘/1.73米²來表示。
- 無任何影響=1.0 (0.5-2.0)

表15 對併有^a或未併有^b腎功能嚴重下降問題^c的COVID-19成年病人IV投予VEKLURY (第1天投予200毫克，然後於第2-5天每天投予100毫克)之後，Remdesivir與代謝物(GS-441524及GS-704277)之PK參數的比較結果

平均比率(90% CI) ^d	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/mL)	1.39 (1.25, 1.54)	4.98 (4.61, 5.38)	1.84 (1.63, 2.08)



AUC _{tau} (ng•h/mL)	1.79 (1.59, 2.01)	6.59 (6.05, 7.18)	3.94 (3.50, 4.43)
C _{tau} (ng/mL)	ND	5.82 (5.25, 6.45)	ND

CI=信賴區間；ND=未檢出(投藥後24小時)

- 連續5天30分鐘IV輸注remdesivir的群體PK估計值(研究GS-US-540-5912，n=90)。
- 連續3天30分鐘IV輸注remdesivir的群體PK估計值(研究GS-US-540-9012，n=148)。
- AKI (定義為血清肌酸酐在48小時內升高50%，且在施以支持性照護的情況下，此升高現象仍持續≥6小時)；CKD (eGFR<30毫升/分鐘/1.73米²)；或須接受血液透析治療的ESRD (eGFR<15毫升/分鐘/1.73米²)。
- 無任何影響=1.0 (0.5-2.0)

肝功能不全病人

曾針對健康受試者和中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C級)的受試者於投予單劑100毫克的VEKLURY之後評估remdesivir和GS-441524的藥物動力學(參見表16)。在中度肝功能不全的受試者中，remdesivir和GS-441524的平均暴露量(AUC_{inf}、C_{max})和肝功能正常的受試者大致相當，在重度肝功能不全的受試者中則較高。重度肝功能不全之受試者中的暴露量差異不被認為具有臨床意義[參見特殊族群注意事項(6.6)]。

表16 對肝功能不全的成人IV投予單劑VEKLURY之後，Remdesivir與GS-441524的PK參數和肝功能正常的成人相比較的結果

平均比率(90% CI) ^a	中度肝功能不全 N=10	重度肝功能不全 N=6
Remdesivir		
AUC _{inf}	1.21 (0.87, 1.67)	1.56 (1.20, 2.03)
C _{max}	1.10 (0.75, 1.60)	1.03 (0.70, 1.51)
Unbound AUC _{inf}	1.15 (0.86, 1.54)	2.44 (1.93, 3.08)
Unbound C _{max}	1.04 (0.73, 1.48)	1.57 (1.08, 2.29)
GS-441524		
AUC _{inf}	0.90 (0.69, 1.17)	1.31 (0.93, 1.84)
C _{max}	1.09 (0.86, 1.38)	1.48 (1.17, 1.86)
C ₂₄	0.93 (0.69, 1.24)	1.16 (0.76, 1.77)

CI=信賴區間

- 無任何影響=1.0 (0.5-2.0)

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[參見特殊族群注意事項(6.4)]。

在COVID-19兒童病人中，remdesivir與代謝物的多劑量PK參數如表17所示。

表17 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

	群組1	群組8	群組2	群組3	群組4
參數 平均值 ^b (95% CI)	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)
Remdesi vir					
C _{max} (n g/mL)	3910 (3140, 4870)	3920 (2270, 6790)	5680 (4660, 6930)	5530 (4240, 7210)	4900 (3790, 6340)
AUC _{tau} (ng•h/m L)	2470 (1940, 3150)	2280 (1200, 4300)	3500 (2570, 4780)	3910 (2140, 7160)	2930 (1900, 4520)
GS-4415 24					
C _{max} (n g/mL)	197 (123, 316)	162 (57.4, 458)	181 (132, 248)	158 (116, 215)	202 (171, 238)
AUC _{tau} (ng•h/m L)	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-7042 77					
C _{max} (n g/mL)	307 (212, 443)	278 (145, 532)	423 (309, 578)	444 (336, 585)	390 (305, 500)
AUC _{tau} (ng•h/m L)	815 (474, 1400)	537 (203, 1420)	754 (547, 1040)	734 (513, 1050)	691 (494, 966)

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 臨床試驗資料

12.1 臨床試驗說明

摘列於表18的試驗曾評估過VEKLURY的療效與安全性。

表18 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。

12.2 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：放射造影顯示肺部發生浸潤、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；
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])。

12.3 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)；
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%。

12.4 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)；
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%。

12.5 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。

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

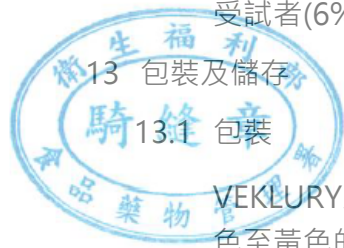
這項第2/3期、單臂、開放性臨床研究(Study GS-US-540-5823)的主要目的為針對兒童受試者評估使用VEKLURY治療最長達10天的藥物動力學與安全性。共有53位至少28天大、體重至少3公斤、且確定發生SARS-CoV-2感染及住院的COVID-19兒童受試者分成5個群組接受評估： ≥ 12 歲且體重 ≥ 40 公斤的受試者(n=12)； < 12 歲且體重 ≥ 40 公斤的受試者(n=5)； ≥ 28 天且體重 ≥ 20 至 < 40 公斤的受試者(n=12)； ≥ 28 天且體重 ≥ 12 至 < 20 公斤的受試者(n=12)；以及 ≥ 28 天且體重 ≥ 3 至 < 12 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。



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[參見用法及用量(3.2.1、3.2.2)]。未使用的部份請予以丟棄。容器的密封系統並非以天然橡膠乳膠製成。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

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[參見用法及用量(3.2.3)]。

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。在投藥之前，輸注袋中的VEKLURY稀釋溶液在室溫下(20°C至25°C [68°F至77°F])可存放最多24小時，在冷藏溫度下(2°C至8°C [36°F至46°F])可存放最多48小時。

13.4 儲存注意事項

不適用。

14 病人使用須知

不適用。

15 其他

TW-MAY24-US-AUG23-EU-Ind-SEP22

製造廠

次級包裝廠: Gilead Sciences
Ireland UC

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork,
Ireland

製造及初級包裝廠: Jubilant
HollisterStier, LLC

3525 N. Regal Street, Spokane, WA 99207 USA

製造及初級包裝廠: Patheon
Manufacturing Services LLC

5900 Martin Luther King Jr Highway, Greenville, NC 27834 USA

次級包裝廠: Millmount
Healthcare Ltd.

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath, K32
YD60 Ireland

藥商

香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分
公司

台北市信義區松仁路32 號10 樓之1、36 號10 樓之1