

เรมเดซิเวียร์ได้รับอนุญาตสำหรับใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โรคโควิด-19) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุ 12 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก.) ซึ่งมีภาวะปอดอักเสบที่ต้องได้รับออกซิเจนเสริม แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตามที่กำหนด

เรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม/ขวด

เดสเรม™

ผงแห้งสำหรับฉีดสำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ

1. ข้อบ่งใช้

สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โรคโควิด-19) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุ 12 ปีขึ้นไป ที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก.) ซึ่งมีภาวะปอดอักเสบที่ต้องได้รับออกซิเจนเสริม

2. ขนาดยาและการให้ยา

2.1 ข้อมูลทั่วไป

- ยังไม่ทราบถึงขนาดยาและระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษา ขนาดยาและระยะเวลาที่แนะนำอาจมีการปรับให้ทันสมัยเมื่อมีข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิก
- ผู้ป่วยทุกราย ต้องได้รับการตรวจวัดค่า eGFR ก่อนการให้ยาเรมเดซิเวียร์
- ควรทำการทดสอบเกี่ยวกับตับทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มให้ยาเรมเดซิเวียร์ และทุกวันในระหว่างที่ได้รับยาเรมเดซิเวียร์
- ควรให้ยาเรมเดซิเวียร์โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous (IV) infusion) เท่านั้น ห้ามให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection)

2.2 ขนาดยา

- ขนาดยาควรเป็นขนาด 200 มิลลิกรัมในครั้งเดียว โดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในช่วง 30-120 นาทีในวันที่ 1 ตามด้วยขนาดการรักษาต่อเนื่อง (maintenance dose) 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในช่วง 30-120 นาที ตั้งแต่วันที่ 2
- ยาเรมเดซิเวียร์จะถูกให้โดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในน้ำเกลือ 0.9% ที่มีปริมาตรรวมสูงสุด 250 มิลลิลิตร ในช่วง 30 ถึง 120 นาที [ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา (2.6)]
- ระยะเวลาในการรักษาทั้งหมดควรมีระยะเวลาอย่างน้อย 5 วันและไม่เกิน 10 วัน

ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจวัดค่าการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance) ก่อนการให้ยา [ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา (2.4)]

ควรทำการทดสอบเกี่ยวกับระดับทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มให้ยาแรมเดซิเวียร์ และทุกวันในระหว่างที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์ [ดูหัวข้อ ขนาดยาและการให้ยา (2.5)]

2.3 การตั้งครรภ์

ควรใช้ยาแรมเดซิเวียร์ในระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่ประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อมารดาและทารกในครรภ์

2.4 ภาวะไตบกพร่อง

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอิงจากการพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้น มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตร/นาที เคยได้รับยาแรมเดซิเวียร์สำหรับการรักษาโควิด-19 โดยไม่มีการปรับขนาดยาแรมเดซิเวียร์ ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจวัดค่า eGFR ก่อนการให้ยา

เนื่องจากสารปรุงแต่งยา sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium salt (SBECD) ถูกขับออกทางไตและเกิดการสะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาที่มี SBECD อยู่ในสูตรตำรับ (เช่น ยาแรมเดซิเวียร์) ในผู้ป่วย ที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที

2.5 ภาวะตับบกพร่อง

ยังไม่มีผลการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง จึงยังไม่ทราบว่าจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องหรือไม่ และควรใช้ยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเฉพาะในกรณีที่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น [ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (5.2)]

ควรทำการทดสอบเกี่ยวกับระดับทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มให้ยาแรมเดซิเวียร์ และทุกวันในระหว่างที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์

2.6 การเตรียมขนาดยาและการให้ยา

แรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม ชนิดผงแห้ง

คำแนะนำในการผสมน้ำก่อนใช้

นำขวดยาสำหรับการใช้ครั้งเดียวในจำนวนที่ต้องการออกจากที่เก็บ สำหรับยาแต่ละขวด:

- ผสมผงยาแรมเดซิเวียร์กับน้ำก่อนใช้โดยวิธีปลอดเชื้อ ด้วยการเติมน้ำปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด 19 มิลลิลิตร โดยใช้กระบอกฉีดยาพร้อมเข็มที่มีขนาดเหมาะสม 1 อันต่อขวด
- ให้ทิ้งขวดยาหากสูญญากาศไม่ดึงน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีดเข้าไปในขวด
- เขย่าขวดทันทีเป็นเวลา 30 วินาที
- ปลอ่ยส่วนประกอบในขวดทิ้งไว้เป็นเวลา 2 ถึง 3 นาที แล้วควรจะได้สารละลายใส
- หากส่วนประกอบในขวดไม่ละลายโดยสมบูรณ์ ให้เขย่าขวดอีกครั้งเป็นเวลา 30 วินาที และปลอ่ยส่วนประกอบในขวดทิ้งไว้เป็นเวลา 2 ถึง 3 นาที ทำขั้นตอนนี้ซ้ำตามความจำเป็นจนกว่าส่วนประกอบในขวด

จะละลายโดยสมบูรณ์

- หลังจากการผสมน้ำก่อนใช้ แต่ละขวดจะมีสารละลายยาแรมเดซีเวียร์อยู่ 100 มิลลิกรัม/20 มิลลิลิตร (5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)
- ผลิตภัณฑ์ยาสำหรับฉีดควรได้รับการตรวจสอบด้วยตาเปล่าว่ามีอนุภาคขนาดเล็กและมีการเปลี่ยนสีหรือไม่ ก่อนให้ยาตามที่ตรวจสอบได้จากสารละลายและภาชนะบรรจุ
- หลังจากการผสมน้ำก่อนใช้ ระยะเวลาทั้งหมดในการเก็บรักษาก่อนการให้ยาไม่ควรเกิน 4 ชั่วโมงที่ อุณหภูมิห้อง หรือ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิในตู้เย็น (2°C ถึง 8°C [36°F ถึง 46°F])

คำแนะนำในการเจือจางยา

ควรใช้ความระมัดระวังในระหว่างการเพิ่มผสมเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของจุลินทรีย์โดยไม่ตั้งใจ เนื่องจากไม่มีสารกันเสียหรือสารยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียอยู่ในผลิตภัณฑ์นี้ จึงต้องใช้เทคนิคปลอดเชื้อในการเตรียมสารละลายสำหรับฉีดขั้นสุดท้าย หากเป็นไปได้ แนะนำให้ใช้ยาสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำทันทีหลังจากการเตรียม

- คำนวณหาปริมาณน้ำเกลือ 0.9% ที่จะดูดออกจากถุงสำหรับหยดยา โดยใช้ตารางที่ 1

ตารางที่ 1: คำแนะนำในการเจือจางยา—แรมเดซีเวียร์สำหรับฉีด ชนิดผงแห้ง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุ 12 ปีขึ้นไป ที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก.)

ขนาดยา แรมเดซีเวียร์	ปริมาตรถุงน้ำเกลือ 0.9% สำหรับหยดยาที่ต้องใช้	ปริมาตรน้ำเกลือที่ต้องดูดทิ้งจาก ถุงน้ำเกลือ 0.9% สำหรับหยดยา	ปริมาตรที่ต้องการของยาแรม เดซีเวียร์สำหรับฉีดที่ผสมน้ำ แล้วก่อนใช้
200 มิลลิกรัม (2 ขวด)	250 มิลลิลิตร	40 มิลลิลิตร	2 × 20 มิลลิลิตร
	100 มิลลิลิตร	40 มิลลิลิตร	2 × 20 มิลลิลิตร
100 มิลลิกรัม (1 ขวด)	250 มิลลิลิตร	20 มิลลิลิตร	20 มิลลิลิตร
	100 มิลลิลิตร	20 มิลลิลิตร	20 มิลลิลิตร

- ดูดน้ำเกลือในปริมาตรที่ต้องการออกจากถุงโดยใช้กระบอกฉีดยาพร้อมเข็มที่มีขนาดเหมาะสม ทิ้งน้ำเกลือที่ดูดออกจากถุง
- ดูดยาแรมเดซีเวียร์สำหรับฉีดที่ผสมน้ำแล้วก่อนใช้ ในปริมาตรที่ต้องการออกจากขวดยาแรมเดซีเวียร์โดยใช้กระบอกฉีดยาที่มีขนาดเหมาะสมตามตารางที่ 1 ทั้งส่วนที่ไม่ได้ใช้ที่เหลืออยู่ในขวดยาแรมเดซีเวียร์
- นำยาแรมเดซีเวียร์สำหรับฉีดที่ผสมน้ำแล้วก่อนใช้ ในปริมาตรที่ต้องการเติมลงในถุงสำหรับหยดยาที่เลือกไว้
- กลับถุงเบา ๆ 20 ครั้งเพื่อผสมสารละลายในถุง ห้ามเขย่า

- สารละลายเจือจางที่เตรียมไว้นั้นมีความคงตัวเป็นเวลา 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (20°C ถึง 25°C [68°F ถึง 77°F]) หรือ 24 ชั่วโมงในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2°C ถึง 8°C (36°F ถึง 46°F)

คำแนะนำในการให้ยา

ไม่ควรให้สารละลายเจือจางที่เตรียมไว้พร้อมกับยาอื่นใด ยังไม่ทราบถึงความเข้ากันได้ระหว่างยาฉีดแรมเดซิเวียร์กับสารละลายและยาสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำที่นอกเหนือจากน้ำเกลือ ให้สารละลายเจือจางด้วยอัตราการหยดยาที่อธิบายไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2: อัตราการหยดยาที่แนะนำ—แรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ชนิดผงแห้ง ที่เจือจางแล้ว ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และวัยรุ่น (อายุ 12 ปีขึ้นไป ที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก.)

ปริมาตรถุงสำหรับหยดยา	เวลาในการหยดยา	อัตราการหยดยา
250 มิลลิลิตร	30 นาที	8.33 มิลลิลิตร/นาที
	60 นาที	4.17 มิลลิลิตร/นาที
	120 นาที	2.08 มิลลิลิตร/นาที
100 มิลลิลิตร	30 นาที	3.33 มิลลิลิตร/นาที
	60 นาที	1.67 มิลลิลิตร/นาที
	120 นาที	0.83 มิลลิลิตร/นาที

2.7 การเก็บรักษาขนาดยาที่เตรียมแล้ว

ผงแห้ง

หลังจากการผสมน้ำก่อนใช้ สามารถเก็บขวดยาไว้ได้นานที่สุด 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (20°C ถึง 25°C [68°F ถึง 77°F]) ก่อนการให้ยา หรือ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิในตู้เย็น (2°C ถึง 8°C [36°F ถึง 46°F]) เจือจางภายในวันเดียวกับการให้ยา

ข้อสำคัญ:

ผลิตภัณฑ์นี้ไม่มีสารกันเสีย หลังจากเตรียมสารละลายเจือจางแล้ว ควรทิ้งส่วนที่เหลืออยู่ในขวดยาแรมเดซิเวียร์สำหรับใช้ครั้งเดียว เก็บบັນทิกอย่างเหมาะสมที่แสดงให้เห็นการรับ การใช้ และการจัดการยาแรมเดซิเวียร์ สำหรับขวดที่ยังไม่ได้เปิดใช้ ให้เก็บบັນทิกอย่างเหมาะสมที่แสดงให้เห็นการจัดการยาแรมเดซิเวียร์ ห้ามทิ้งขวดที่ยังไม่ได้เปิดใช้

3. รูปแบบและความแรงของยา

- เรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม: ขวดยาสำหรับใช้ครั้งเดียวของเรมเดซิเวียร์ ขนาด 100 มิลลิกรัม แต่ละขวดประกอบด้วยผงแห้งหรือก้อนหรือของแข็งสีขาวถึงสีขาวออกเหลืองถึงสีเหลืองซึ่งปราศจากเชื้อและไม่มีสารกันเสีย ที่จะต้องผสมน้ำก่อนใช้ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด 19 มิลลิตรและเจือจางลงในน้ำเกลือ 0.9% ก่อนการให้ยาโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ หลังจากการผสมน้ำก่อนใช้ แต่ละขวดจะมีสารละลายยาเรมเดซิเวียร์ที่มีความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิตร ในปริมาตรเพียงพอที่จะดูดสารละลายที่ ปริมาตร 20 มิลลิตร ซึ่งประกอบด้วยยาเรมเดซิเวียร์ 100 มิลลิกรัม

4. ข้อห้ามใช้

ยาเรมเดซิเวียร์มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบใด ๆ ของยาเรมเดซิเวียร์

[ดูหัวข้อ คำอธิบายผลิตภัณฑ์ (11)]

5. คำเตือนและข้อควรระวัง

ข้อมูลทางคลินิกสำหรับยาเรมเดซิเวียร์มีจำกัด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและไม่คาดคิดอาจเกิดขึ้นได้โดยไม่เคยมีรายงานจากการใช้ยาเรมเดซิเวียร์ก่อนหน้านี้

5.1 การแพ้ยารวมถึงปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำและปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรง (Anaphylactic reaction)

พบปฏิกิริยาการแพ้รวมถึงปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำและปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรง ในระหว่างและหลังการให้ยาเรมเดซิเวียร์ อาการแสดงและอาการ ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ภาวะหัวใจเต้นช้า หายใจลำบาก หายใจมีเสียงวี๊ด บวม ผื่น คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออกมาก และตัวสั่น อาจพิจารณาให้ยาในอัตราที่ช้าลง โดยมีระยะเวลาการให้ยาสูงสุดได้ถึง 120 นาที เพื่อป้องกันการเกิดอาการและอาการแสดงเหล่านี้ หากเกิดอาการแสดงและอาการของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ซึ่งมีนัยสำคัญทางคลินิก ให้หยุดการให้ยาเรมเดซิเวียร์โดยทันทีและเริ่มการรักษาที่เหมาะสม การใช้ยาเรมเดซิเวียร์มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเรมเดซิเวียร์ [ดู ข้อห้ามใช้ (4)]

5.2 ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ทรานสอะมิเนส

พบการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ทรานสอะมิเนสในการทดลองพัฒนายาเรมเดซิเวียร์ทางคลินิก ซึ่งศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคโควิด-19 เนื่องจากเคยมีรายงานว่า การเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ทรานสอะมิเนสเป็นอาการหนึ่งของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยบางราย การแยกแยะผลของยาเรมเดซิเวียร์ต่อการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ทรานสอะมิเนสในประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นสิ่งท้าทาย ควรทำการทดสอบเกี่ยวกับตับทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มให้ยาเรมเดซิเวียร์ และทุกวันในระหว่าง

ที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์

- ไม่ควรเริ่มให้ยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ ALT เริ่มต้น ≥ 5 เท่าของขีดจำกัดสูงสุดของเกณฑ์ปกติ
- ควรหยุดยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มี:
 - เอนไซม์ ALT ≥ 5 เท่าของขีดจำกัดสูงสุดของเกณฑ์ปกติในระหว่างการรักษาด้วยยาแรมเดซิเวียร์ อาจเริ่มให้ยาแรมเดซิเวียร์อีกครั้งเมื่อเอนไซม์ ALT < 5 เท่าของขีดจำกัดสูงสุดของเกณฑ์ปกติ

หรือ

- การเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ ALT ร่วมกับอาการแสดงหรืออาการของตับอักเสบ หรือมีบิลิรูบินชนิดที่ละลายในน้ำ (conjugated bilirubin) เอนไซม์แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase) หรือ INR เพิ่มขึ้น

5.3 ความเสี่ยงในการเกิดผลการต้านไวรัสที่ลดลงเมื่อใช้ร่วมกับยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน

ไม่แนะนำให้ใช้ยาแรมเดซิเวียร์ร่วมกับยาคลอโรควินฟอสเฟตหรือไฮดรอกซีคลอโรควินซัลเฟต เนื่องจากข้อมูลในหลอดทดลองพบการต้านฤทธิ์จากยาคลอโรควินต่อการกระตุ้นเมทาบอลิซึมในเซลล์และผลการต้านไวรัสของยาแรมเดซิเวียร์ [ดู ปฏิกริยาระหว่างยา (8)]

6. สรุปความปลอดภัยโดยรวม

ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งยืนยันด้วย PCR แล้ว พบการเพิ่มสูงขึ้นเป็นระดับของเอนไซม์ ALT และ AST จากขนาดยาเริ่มต้นของยาแรมเดซิเวียร์ที่ 200 มิลลิกรัม โดยให้ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1 ตามด้วยขนาด 100 มิลลิกรัม โดยให้ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้งเป็นเวลา 9 วัน ยังไม่ทราบกลไกของการเพิ่มสูงขึ้นเหล่านี้

ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อช่วยในการตรวจพบโดยเร็วสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้น การตัดสินใจว่าจะยังใช้ต่อไปหรือหยุดยาแรมเดซิเวียร์หลังจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ควรอิงจากการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ทางคลินิกสำหรับแต่ละบุคคล

6.1 ประสิทธิภาพการวิจัยทางคลินิก

การวิจัยทางคลินิกในผู้ใหญ่สุขภาพดี

มีการทดลองยาแรมเดซิเวียร์ในการวิจัยเฟส 1 จำนวน 4 การศึกษา ในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี 138 ราย (การศึกษา GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-4231 และ GS-US-399-5505) ในการศึกษาเหล่านี้ พบการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของ ALT และ AST จากการให้ยาแรมเดซิเวียร์ซ้ำวันละครั้ง

การศึกษา NIAID ACTT-1

การวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก (UACTT-1U) ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล 1,063 ราย ที่ได้รับการรักษาโรคโควิด-19 ด้วยยาแรมเดซิเวียร์ (n=541) หรือยาหลอก (n=522) เป็น

เวลา 10 วัน พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรง 21% และ 27% ตามลำดับ และพบอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรงระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 29% และ 33% ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงที่พบบ่อยที่สุดคือทางเดินหายใจล้มเหลว พบ 5% ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาแรมเดซิเวียร์ และ 8% ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรงระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ยาแรมเดซิเวียร์ แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: อาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรงระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ยาแรมเดซิเวียร์ - การศึกษา NIAID ACTT-1

n (%)	ยาแรมเดซิเวียร์ N=538	ยาหลอก N=521
ภาวะโลหิตจางหรือระดับ hemoglobin ลดลง	43(8%)	47(9%)
ไตวายเฉียบพลัน eGFR หรือ creatinine renal clearance ลดลง หรือ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น	40(7%)	38(7%)
ไข้	27(5%)	17(3%)
ระดับน้ำตาลในเลือดสูง หรือน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น	22(4%)	17(3%)
เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น รวมถึง ALT และ/หรือ AST	22(4%)	31(6%)

การศึกษา GS-US-540-5773

การวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยข้อมูลการรักษา (การศึกษา GS-US-540-5773) ของยาแรมเดซิเวียร์ ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล 397 ราย ที่ได้รับการรักษาโรคโควิด-19 ด้วยยาแรมเดซิเวียร์เป็นเวลา 5 วัน (n=200) หรือ 10 วัน (n=197) มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ 70% และ 74% ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรง 21% และ 35% ตามลำดับ และอาการไม่พึงประสงค์ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 30% และ 43% ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้ (10% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ 5 วัน เทียบกับ 9% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ 10 วัน) ทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (6% เทียบกับ 11%) ALT เพิ่มขึ้น (6% เทียบกับ 8%) และท้องผูก (7% ในทั้งสองกลุ่ม) ผู้ป่วย 9 ราย (4%) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ 5 วัน และ 20 ราย (10%) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ 10 วัน หยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ พบการตายจากทุกสาเหตุในวันที่ 28 10% เทียบกับ 13% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ 5 วัน และ 10 วัน ตามลำดับ

6.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับตับ

ประสบการณ์การวิจัยทางคลินิก

ประสบการณ์ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

พบการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ทรานสอะมิเนสในระดับ 1 และ 2 ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีใน

การศึกษา GS-US-399-5505 (ให้ยาขนาด 200 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 100 มิลลิกรัม เป็นเวลา 5-10 วัน) และการศึกษา GS-US-399-1954 (150 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 7 หรือ 14 วัน) ซึ่งกลับเป็นปกติหลังจากการหยุดยาแรมเดซิเวียร์

ประสบการณ์ในผู้ป่วยโรคโควิด-19

การศึกษา NIAID ACTT-1

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aminotransferase รวมถึง ALT, AST หรือทั้งคู่ 4% ในผู้ที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์ เทียบกับ 6% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก

การศึกษา GS-US-540-5773

มีรายงานความผิดปกติเกี่ยวกับตับทางห้องปฏิบัติการในระดับ ≥ 3 ในการศึกษา GS-US-540-5773 ของยาแรมเดซิเวียร์ในอาสาสมัคร 397 รายที่เป็นโรคโควิด-19 ชั้นรุนแรงและได้รับการรักษาด้วยยาแรมเดซิเวียร์เป็นเวลา 5 (n=200) หรือ 10 วัน (n=197) แสดงอยู่ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความผิดปกติเกี่ยวกับตับทางห้องปฏิบัติการ—การศึกษา GS-US-540-5773

n/N (%)		ยาแรมเดซิเวียร์เป็นเวลา 5 วัน	ยาแรมเดซิเวียร์เป็นเวลา 10 วัน	รวมทั้งสิ้น
ALT	ระดับ 3	8/194 (4)	11/191 (6)	19/385 (5)
	ระดับ 4	4/194 (2)	5/191 (3)	9/385 (2)
AST	ระดับ 3	11/194 (6)	7/190 (4)	18/384 (5)
	ระดับ 4	3/194 (2)	4/190 (2)	7/384 (2)
บิลิรูบินรวม	ระดับ 3	1/193 (1)	3/190 (2)	4/383 (1)
	ระดับ 4	0	1/190 (1)	1/383 (<1)

ประสบการณ์ในการใช้ยาแบบ Compassionate use

ประสบการณ์ในผู้ป่วยโรคโควิด-19

ในการใช้ยาแบบ Compassionate use ในผู้ป่วยที่ป่วยโรคโควิด-19 ชั้นรุนแรงหรือวิกฤตินั้น มีรายงานความผิดปกติในการทดสอบการทำงานของตับใน 11.7% (19/163) ของผู้ป่วย เวลาจนกระทั่งเริ่มเกิดความผิดปกติจากยาเข็มแรกอยู่ในช่วง 1-16 วัน ในบรรดาผู้ป่วยเหล่านี้ มี 4 รายที่หยุดการรักษาด้วยยาแรมเดซิเวียร์เนื่องจากการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ทรานสอะมีเนสซึ่งเกิดขึ้นในวันที่ 5 ของการรักษาด้วยยาแรมเดซิเวียร์ตามโปรโตคอล

พบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับระดับขั้นรุนแรงจำนวน 7 ราย มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse event หรือ SAE) 1 เหตุการณ์ คือมีบิลิรูบินในเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยชั้นวิกฤติซึ่งมีอาการ septic shock และอวัยวะล้มเหลวในหลายระบบ (multiorgan failure) ไม่มีกรณีอื่น ๆ ที่รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinemia) หรืออาการของโรคตับอักเสบ

7. คำแนะนำในการเฝ้าติดตามผู้ป่วย

เนื่องจากประสบการณ์เกี่ยวกับยาแรมเดซิเวียร์ที่ขนาดและระยะเวลาที่แนะนำยังมีจำกัด ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อช่วยในการตรวจพบโดยเร็วสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์ ควรทำการทดสอบทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ทุกวันในระหว่างที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์: เคมีในซีรัม โลหิตวิทยา เอนไซม์ ALT เอนไซม์ AST บิลิรูบิน และเอนไซม์ แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส การทดสอบการทำงานของไต (ครีเอตินินและการกำจัดครีเอตินิน)

8. ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ถึงปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่เกิดกับยาแรมเดซิเวียร์และยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกัน เนื่องจากข้อมูลในหลอดทดลองพบการต้านฤทธิ์กันของยา จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาแรมเดซิเวียร์กับยาคลอโรควินฟอสเฟต หรือไฮดรอกซีคลอโรควินซัลเฟตร่วมกัน [ดู คำเตือนและข้อควรระวัง (5.3)]

ทั้งนี้ ในหลอดทดลอง ยาแรมเดซิเวียร์เป็น substrate สำหรับเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา คือ CYP2C8, CYP2D6 และ CYP3A4 อีกทั้งยังเป็น substrate ของตัวขนส่ง Organic Anion Transporting Polypeptides 1B1 (OATP1B1) และ P-glycoprotein (Pgp) ด้วย นอกจากนี้ ในหลอดทดลอง ยาแรมเดซิเวียร์ยังเป็นสารยับยั้งของ CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4 และ NTCP อีกด้วย แต่ยังไม่มีการพิสูจน์ถึงความสอดคล้องทางคลินิกของการประเมินในหลอดทดลองเหล่านี้

9. การใช้ในประชากรกลุ่มจำเพาะ

9.1 การตั้งครรภ์

สรุปความเสี่ยง

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเพียงพอและควบคุมอย่างดีเกี่ยวกับการใช้ยาแรมเดซิเวียร์ในสตรีมีครรภ์ จึงควรใช้ยาแรมเดซิเวียร์ในระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่ประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อมารดาและทารกในครรภ์ ในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกถึงพิษต่อระบบสืบพันธุ์นั้น ยาแรมเดซิเวียร์ไม่ได้ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาของตัวอ่อนและทารกในครรภ์เมื่อให้ยาแก่สัตว์ตั้งครรรค์ โดยมีการได้รับสัมผัสทั่วร่างกาย (AUC) กับสารแม่แทนอโลหลักของยาแรมเดซิเวียร์ (GS-441524) ที่หมุนเวียนในกระแสเลือด สูงเป็น 4 เท่า (หนู

และกระต่าย) ของการได้รับสัมผัสในมนุษย์ที่ขนาดยาที่แนะนำสำหรับมนุษย์ (recommended human dose หรือ RHD)

ข้อมูลจากสัตว์ทดลอง

ยาแรมเดซิเวียร์ถูกฉีดเข้าหลอดเลือดดำให้แก่หนูและกระต่ายที่ตั้งครรภ์ (สูงสุด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ในวันตั้งครรภ์ที่ 6 ถึง 17 และ 7 ถึง 20 ตามลำดับ และให้แก่หนูตั้งแต่วันตั้งครรภ์ที่ 6 จนถึงวันให้นม/หลังคลอดที่ 20 ด้วย ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ต่อการพัฒนาของตัวอ่อนและทารกในครรภ์ (หนูและกระต่าย) หรือการพัฒนา ก่อน/หลังคลอด (หนู) ในหนูและกระต่ายที่ขนาดยาซึ่งไม่ทำให้เกิดพิษในสัตว์ตั้งครรภ์ ทั้งนี้ ในระหว่างการสร้างอวัยวะ การได้รับสัมผัสกับสารเมแทบอลิท์หลัก (GS-441524) ที่หมุนเวียนในกระแสเลือดมีค่าสูงกว่าการได้รับสัมผัสในมนุษย์ที่ RHD เป็น 4 เท่า (หนูและกระต่าย) ส่วนในการศึกษาการพัฒนา ก่อน/หลังคลอดนั้น การได้รับสัมผัสกับสารเมแทบอลิท์หลักของยาแรมเดซิเวียร์ (GS-441524) ที่หมุนเวียนในกระแสเลือดนั้นใกล้เคียงกับการได้รับสัมผัสในมนุษย์ที่ RHD

9.2 มารดาที่ให้นมบุตร

สรุปความเสี่ยง

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการพบยาแรมเดซิเวียร์อยู่ในน้ำนมมนุษย์ ผลต่อทารกที่กินนมแม่ หรือผลต่อการผลิตน้ำนม ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง มีการตรวจพบยาแรมเดซิเวียร์และสารเมแทบอลิท์ในลูกสัตว์ที่กินนมแม่ที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์ ซึ่งน่าจะเกิดจากการมียาแรมเดซิเวียร์อยู่ในน้ำนม เนื่องจากความเป็นไปได้ในการแพร่เชื้อไวรัสไปยังทารกที่ตรวจไม่พบเชื้อ SARS-CoV-2 และอาการไม่พึงประสงค์จากยาในทารกที่กินนมแม่ ควรพิจารณาถึงประโยชน์เชิงพัฒนาการและสุขภาพของการให้นมบุตร ร่วมกับความเป็นทางคลินิกของมารดาที่จะต้องได้รับยาแรมเดซิเวียร์ และผลไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในเด็กที่กินนมแม่จากยาแรมเดซิเวียร์หรือจากสภาวะที่เป็นอยู่เดิมของมารดา

ข้อมูลจากสัตว์ทดลอง

ยาแรมเดซิเวียร์และสารเมแทบอลิท์ของยาถูกตรวจพบในพลาสมาของลูกหนูที่กินนมแม่ ซึ่งน่าจะเกิดจากการมียาแรมเดซิเวียร์ และ/หรือ สารเมแทบอลิท์ของยาอยู่ในน้ำนม หลังจากการให้ยาแรมเดซิเวียร์ทางหลอดเลือดดำแก่แม่ที่ตั้งครรภ์ทุกวันตั้งแต่วันตั้งครรภ์ที่ 6 ถึงวันให้นมที่ 20 ทั้งนี้ การได้รับสัมผัสในลูกสัตว์ที่กินนมแม่อยู่ที่ประมาณ 1% ของการได้รับสัมผัสในมารดาในวันที่ 10 ของการให้นม

9.3 การใช้ในเด็ก

ยังไม่มี การประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาแรมเดซิเวียร์สำหรับการรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยเด็ก คำแนะนำในการให้ยาสำหรับผู้ป่วยเด็กได้มาจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์จากอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีและข้อมูลในหลอดทดลองสำหรับยาแรมเดซิเวียร์และสารอื่น ๆ ที่คล้ายคลึงกัน โดยเป็นส่วนหนึ่งของการจำลองแบบ

ทาง PBPK และวิธีจำลองซึ่งได้อธิบายการเปลี่ยนแปลงตามอายุของเมแทบอลิซึม การกระจาย และการกำจัด ยาแรมเดซิเวียร์

9.4 การใช้ในผู้สูงอายุ

ยังไม่มี การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยอายุ >65 ปี โดยทั่วไปแล้วควรใช้ความระมัดระวังอย่างเหมาะสมในการให้ยาแรมเดซิเวียร์และการเฝ้าติดตามผู้ป่วยสูงอายุซึ่งอาจมีความถี่ของการทำงานลดลงของตับ ไต หรือหัวใจ และของโรคร่วมหรือการรักษาด้วยยาอื่น ๆ สูงขึ้น

9.5 ภาวะไตบกพร่อง

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอิงจากการพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้น มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตร/นาที เคยได้รับยาแรมเดซิเวียร์สำหรับการรักษาโควิด-19 โดยไม่มีการปรับขนาดยาแรมเดซิเวียร์ ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจวัดค่า eGFR ก่อนการให้ยา ไม่มีการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรงหรือผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย ไม่มีการวัดเภสัชจลนศาสตร์ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มี ภาวะไตบกพร่อง

9.6 ภาวะตับบกพร่อง

ยังไม่มี การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง จึงยังไม่ทราบว่าจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องหรือไม่ และควรใช้ยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเฉพาะในกรณีที่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น *[ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (5.2)]* ควรทำการทดสอบเกี่ยวกับตับทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มให้ยาแรมเดซิเวียร์ และทุกวันในระหว่างที่ได้รับยาแรมเดซิเวียร์

10. การได้รับยาเกินขนาด

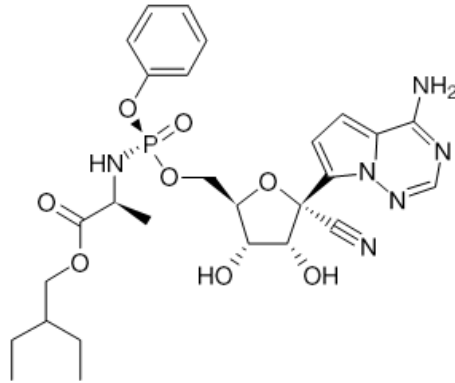
ไม่มีประสบการณ์ในการได้รับยาเกินขนาดแบบเฉียบพลันจากยาแรมเดซิเวียร์ในมนุษย์ การรักษาการได้รับยาแรมเดซิเวียร์เกินขนาดควรประกอบด้วยมาตรการประคับประคองโดยทั่วไป ซึ่งรวมถึงการเฝ้าติดตามสัญญาณชีพ และการสังเกตสถานะทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่มียาแก้พิษ (antidote) ที่มีความจำเพาะเจาะจงสำหรับการได้รับยาแรมเดซิเวียร์เกินขนาด

11. คำอธิบายผลิตภัณฑ์

ยาแรมเดซิเวียร์เป็นสารยับยั้งเอนไซม์นิวคลีโอไซด์ ไรโบนิวคลีโอติก แอซิด (อาร์เอ็นเอ) โพลีเมอเรส (nucleoside ribonucleic acid (RNA) polymerase)

ชื่อเคมีของยาแรมเดซิเวียร์คือ 2-ethylbutyl N-[(S)-[2-C-(4aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-d-altronitril-6-Oyl]phenoxyphosphoryl]-L-alaninate ซึ่งมีสูตรโมเลกุลคือ C₂₇H₃₅N₆O₈P และ

น้ำหนักโมเลกุล 602.6 กรัม/โมล ยาแรมเดซิเวียร์มีสูตรโครงสร้างดังต่อไปนี้:



11.1 ลักษณะทางกายภาพ

ผงแห้ง

แรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม เป็นผงแห้งที่ปราศจากเชื้อ ไม่มีสารกันเสีย ซึ่งจะต้องผสมน้ำก่อนใช้ ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด 19 มิลลิลิตรและเจือจางลงในน้ำเกลือ 0.9% ก่อนการให้ยาโดยการหยดยาเข้า หลอดเลือดดำ แรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม บรรจุอยู่ในขวดแก้วใสสำหรับใช้ครั้งเดียว ลักษณะของผงแห้งคือเป็นผงแห้งหรือก้อนหรือของแข็งสีขาวถึงสีขาวออกเหลืองถึงสีเหลือง

11.2 ส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ

ส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญคือ sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium salt (SBECD) น้ำสำหรับยาฉีด USP และอาจมีกรดไฮโดรคลอริก และ/หรือ โซเดียมไฮดรอกไซด์สำหรับการปรับพีเอช ทั้งนี้ แรมเดซิเวียร์ สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม ประกอบด้วย SBECD 3 กรัม

12. เภสัชวิทยาคลินิก

12.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยาแรมเดซิเวียร์เป็นโปรดรั๊กของอะดีโนซีนนิวคลีโอไทด์ที่กระจายเข้าสู่เซลล์ก่อนถูกเมแทบอลิซึมเป็นนิวคลีโอไซด์ ไตรฟอสเฟตซึ่งสารเมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เมแทบอลิซึมของยาแรมเดซิเวียร์เป็นแรมเดซิเวียร์ ไตรฟอสเฟตมีแสดงให้เห็นแล้วในเซลล์หลายชนิด โดยแรมเดซิเวียร์ ไตรฟอสเฟตทำหน้าที่เป็นแอนะล็อกของอะดีโนซีน ไตรฟอสเฟต (เอทีพี) และแข่งขันกับสารตั้งต้นเอทีพีตามธรรมชาติในการรวมเข้าในสายอาร์เอ็นเอที่เพิ่งสร้างขึ้นใหม่โดยเอนไซม์อาร์เอ็นเอโพลีเมอเรสที่ขึ้นกับอาร์เอ็นเอของเชื้อ SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase) ซึ่งส่งผลให้เกิดความล่าช้าในการทำให้สายอาร์เอ็นเอสั้นสุดลงในระหว่างการถ่ายแบบอาร์เอ็นเอของไวรัส แรมเดซิเวียร์ ไตรฟอสเฟตเป็นสารยับยั้งอย่างอ่อนของเอนไซม์ดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอโพลีเมอเรสใน สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และมีศักยภาพต่ำที่จะทำให้เกิดพิษต่อไมโทคอนเดรีย

12.2 เภสัชจลนศาสตร์

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics หรือ PK) ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ใหญ่ในการวิจัยระยะที่ 1 หลายการศึกษา

- หลังจากการให้ตำรับยาแรมเดซิเวียร์ชนิดสารละลายทางหลอดเลือดดำในครั้งเดียว ในช่วง 2 ชั่วโมง ที่ขนาดยา ตั้งแต่ 3 ถึง 225 มิลลิกรัม ยาแรมเดซิเวียร์แสดงโพรไฟล์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นเส้นตรง
- หลังจากการให้ยาแรมเดซิเวียร์ทางหลอดเลือดดำในครั้งเดียว ในช่วง 2 ชั่วโมง ที่ขนาดยา 75 และ 150 มิลลิกรัม ทั้งตำรับที่เป็นผงแห้งและสารละลายให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (AUC_{inf} , AUC_{last} และ C_{max}) ที่เปรียบเทียบกันได้ ซึ่งระบุว่าสมรรถนะของตำรับคล้ายคลึงกัน
- ตำรับยาแรมเดซิเวียร์ ขนาด 75 มิลลิกรัม ชนิดผงแห้ง ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในช่วง 30 นาที ทำให้ peripheral blood mononuclear cell หรือ PBMC ได้รับสัมผัสกับสารเมแทบอลิท์ไตรฟอสเฟตซึ่งมีฤทธิ์ คือ GS-443902 คล้ายคลึงกับตำรับยาแรมเดซิเวียร์ ขนาด 150 มิลลิกรัม ชนิดผงแห้ง ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ในช่วง 2 ชั่วโมง
- หลังจากการให้ยาแรมเดซิเวียร์ที่ติดฉลากด้วย [^{14}C] ที่ขนาด 150 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำในครั้งเดียว ปริมาณของขนาดยาที่วิเคราะห์ได้ทั้งหมดโดยเฉลี่ย (mean total recovery of the dose) มากกว่า 92% ซึ่งประกอบด้วยปริมาณที่พบในปัสสาวะและอุจจาระอยู่ที่ประมาณ 74% และ 18% ตามลำดับ ขนาดยาแรมเดซิเวียร์ที่พบในปัสสาวะส่วนใหญ่เป็นสารเมแทบอลิท์ GS-441524 (49%) ในขณะที่ 10% พบในรูปยาแรมเดซิเวียร์

ประชากรกลุ่มจำเพาะ

เพศ เชื้อชาติ และอายุ

ยังไม่มีผลการประเมินความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอิงจากเพศ เชื้อชาติ และอายุ

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีผลการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยาแรมเดซิเวียร์ในผู้ป่วยเด็ก

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอิงจากสรีรวิทยาถูกพัฒนาขึ้นเพื่อประมาณการได้รับสัมผัสกับยาแรมเดซิเวียร์ และ GS-441524 และทำนายการได้รับสัมผัสของผู้ป่วยเด็กโดยอิงจากเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่ขึ้นกับอายุ (เช่น ปริมาตร/การทำงานของอวัยวะ การไหลเวียนของเลือด) การจำลองเหล่านี้ไม่ได้อธิบายผลกระทบของการติดเชื้อที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาแรมเดซิเวียร์และ GS-441524 ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบ

ภาวะไตบกพร่อง

เนื่องจากสารปรุงแต่งยา SBECD ถูกขับออกทางไตและเกิดการสะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาที่มี SBECD อยู่ในสูตรตำรับ (เช่น ยาแรมเดซิเวียร์) ในผู้ป่วย ที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อ นาที

13. ข้อมูลทางจุลชีววิทยา/การดื้อยา

ฤทธิ์ต้านไวรัส

ยาแรมเดซิเวียร์แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ที่แยกได้จากผู้ป่วย ในเซลล์ปฐมภูมิของเนื้อเยื่อบุผิวทางเดินหายใจของมนุษย์ (human airway epithelial (HAE) cells) โดยมีค่าความเข้มข้นที่มีประสิทธิภาพ 50% (50% effective concentration หรือ EC₅₀) เท่ากับ 9.9 นาโนโมลาร์ หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ส่วนค่า EC₅₀ ของยาแรมเดซิเวียร์ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ในวีโรเซลล์ (Vero Cells) เท่ากับ 137 นาโนโมลาร์ที่ 24 ชั่วโมง และ 750 นาโนโมลาร์ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับยา

การดื้อยา

ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการที่เชื้อ SARS-CoV-2 เกิดการดื้อยาแรมเดซิเวียร์ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีกรณีของการที่เชื้อ SARS-CoV-2 เกิดการดื้อยาแรมเดซิเวียร์ในระดับเซลล์เพาะเลี้ยง

การศึกษาโพรไฟล์การดื้อยาในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงต่อยาแรมเดซิเวียร์โดยใช้เชื้อไวรัสตัวอักษร CoV ของหนู พบการแทนที่ 2 แบบ (F476L และ V553L) ในเอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase ของไวรัส ที่ตำแหน่งซึ่งไม่เปลี่ยนแปลงในเชื้อ CoV ทำให้มีความไวต่อยาแรมเดซิเวียร์ลดลง 5.6 เท่า เชื้อไวรัสกลายพันธุ์มีการแบ่งตัวลดลงในเซลล์เพาะเลี้ยง และการทำให้เกิดการแทนที่ที่สอดคล้องกัน (F480L และ V557L) ในเชื้อ SARS-CoV ส่งผลให้ภูมิไวรับต่อยาแรมเดซิเวียร์ในเซลล์เพาะเลี้ยงลดลง 6 เท่า และบรรเทาพยาธิกำเนิดของ SARS-CoV ในหนูตัวแบบ (mouse model)

14. พิษวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

การก่อมะเร็ง

เนื่องจากการให้ยาแรมเดซิเวียร์เพื่อการรักษาโรคโควิด-19 เป็นแบบระยะสั้น จึงไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาระยะยาวในสัตว์ทดลองเพื่อประเมินผลของยาแรมเดซิเวียร์ในการก่อมะเร็ง

การก่อกลายพันธุ์

ยาแรมเดซิเวียร์ไม่เป็นพิษต่อยีนในการวิเคราะห์หลายวิธี ซึ่งรวมถึงการกลายพันธุ์ในแบบที่เรียก ความผิดปกติทางโครโมโซม โดยใช้ลิมิโฟไซต์จากหลอดเลือดส่วนปลาย และการวิเคราะห์ไมโทนิวเคลียสในหนู

ภาวะเจริญพันธุ์บกพร่อง

การศึกษาพิษที่ไม่ใช่ทางคลินิกในหนูแสดงให้เห็นว่าไม่มีผลไม่พึงประสงค์ต่อภาวะเจริญพันธุ์ของเพศชายเมื่อมีการได้รับสัมผัสกับสารเมแทบอลิท์หลัก (GS-441524) ที่หมุนเวียนในกระแสเลือด สูงประมาณ 2 เท่าของการได้รับสัมผัสในมนุษย์ที่ RHD อย่างไรก็ตาม เคยพบพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ซึ่งรวมถึงการลดลงของ corpora lutea จำนวน

ตำแหน่งในการฝังตัว และตัวอ่อนที่รอดชีวิต เมื่อให้ยาแรมเดซิเวียร์ทางหลอดเลือดดำทุกวันในขนาดที่เป็นพิษทั่วร่างกาย (10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ในหนูเพศเมีย 14 วันก่อนการผสมพันธุ์และในระหว่างการปฏิสนธิ ซึ่งการได้รับสัมผัสกับสารเมแทบอลิท์หลัก (GS-441524) ที่หมุนเวียนในกระแสเลือดเท่ากับ 1.3 เท่าของการได้รับสัมผัสในมนุษย์ที่ RHD

พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

การให้ยาแรมเดซิเวียร์ทางหลอดเลือดดำ (ให้ครั้งเดียวซ้ำ ๆ) แก่ลิงริซัสเพศผู้ที่ระดับขนาดยา 5, 10 และ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 7 วัน พบว่าทุกระดับขนาดยาส่งผลให้ค่ายูเรียไนโตรเจนเฉลี่ยเพิ่มขึ้น และค่าครีเอตินินเฉลี่ยเพิ่มขึ้น เกิดการฝ่อของท่อไต และเม็ดเลือดขาวเบโซฟิลในเลือดสูงและเกิดคาสท์ (คราบของสิ่งผิดปกติในปัสสาวะ)

การให้ยาแรมเดซิเวียร์ทางหลอดเลือดดำ (ให้ครั้งเดียวซ้ำ ๆ) แก่หนูที่ระดับขนาดยา ≥ 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลานานที่สุด 4 สัปดาห์ ส่งผลให้เกิดสิ่งตรวจพบที่บ่งบอกถึงการบาดเจ็บและ/หรือการทำงานผิดปกติของไต

15. ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและประสิทธิภาพในสัตว์ทดลอง

ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่ายูทิตีด้านไวรัสของยาแรมเดซิเวียร์ที่พบในสัตว์ตัวแบบ (animal model) ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 จะแปลความเป็นประสิทธิภาพทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคแบบมีอาการอย่างไร ลักษณะที่สำคัญของข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกของยาแรมเดซิเวียร์ซึ่งสนับสนุนการพัฒนาเพื่อการรักษาโรคโควิด-19 มีดังต่อไปนี้:

- ยาแรมเดซิเวียร์แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ที่แยกได้จากผู้ป่วย ในเซลล์ HAE ปฐมภูมิ (ค่า $EC_{50} = 9.9$ นาโนโมลาร์) และมีรายงานว่าค่า EC_{50} ของยาแรมเดซิเวียร์ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ในวีโรเซลล์ (Vero cells) เท่ากับ 137 นาโนโมลาร์ที่ 24 ชั่วโมง และ 750 นาโนโมลาร์ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ยาแรมเดซิเวียร์แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสในลิงริซัสที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 การให้ยาแรมเดซิเวียร์ในขนาด 10/5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ครั้งแรก 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง หลังจากนั้น) โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในครั้งเดียว เริ่มที่ 12 ชั่วโมงหลังการปลูกเชื้อ SARS-CoV-2 ส่งผลลดอาการแสดงทางคลินิกของโรคทางเดินหายใจ พยาธิวิทยาของปอดและรอยโรคในปอดโดยรวม และระดับอาร์เอ็นเอของไวรัสในปอด เมื่อเทียบกับสัตว์ที่ได้รับน้ำกระสายยา

16. ผลการวิจัยทางคลินิก

ยาแรมเดซิเวียร์เป็นยาต้านไวรัสที่ยังไม่ได้รับอนุมัติ โดยมีข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม 2 การศึกษา และการวิจัยทางคลินิกในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

การวิจัยทางคลินิกในอาสาสมัครที่เป็นโรคโควิด-19

การศึกษา NIAID ACTT-1 ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 แบบอาการไม่รุนแรง/รุนแรงปานกลาง และรุนแรง

การวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ได้ประเมินยาเรมเดซิเวียร์ ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 1 วัน ตามด้วยยาเรมเดซิเวียร์ ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 9 วัน (รวมทั้งสิ้นไม่เกิน 10 วันของการรักษาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคโควิด-19 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีหลักฐานของโรคที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง การวิจัยได้มีผู้ป่วยเข้าร่วมจำนวน 1,063 ราย: อาการไม่รุนแรง/รุนแรงปานกลาง 120 ราย (11.3%) และอาการรุนแรง 943 ราย (88.7%) ผู้ป่วย 272 ราย (25.6%) (รับยาเรมเดซิเวียร์ n=125) ใช้เครื่องช่วยหายใจ/ECMO ผู้ป่วยถูกสุ่มเพื่อรับยาเรมเดซิเวียร์(n=541) และยาหลอก (n=522) ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ในอัตราส่วน 1:1 โดยแบ่งตามความรุนแรง จุดยุติปฐมภูมิทางคลินิกคือเวลาในการฟื้นตัวภายใน 28 วันหลังจากการสุ่ม ซึ่งหมายถึงการได้ออกจากโรงพยาบาลหรือการยังรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลโดยไม่ต้องได้รับออกซิเจนเสริมและไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อ ในการวิเคราะห์จุดยุติปฐมภูมิเบื้องต้นซึ่งทำหลังจากมีการฟื้นตัวของผู้ป่วย 607 ราย (n=1,059; 538 remdesivir, 521 placebo) พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาในการฟื้นตัวเท่ากับ 11 วันในกลุ่มยาเรมเดซิเวียร์ เทียบกับ 15 วันในกลุ่มยาหลอก (สัดส่วนการฟื้นตัว 1.32; 95% CI 1.12 ถึง 1.55, p<0.001); การเสียชีวิตที่ 14 วันคือ 7.1% สำหรับกลุ่มยาเรมเดซิเวียร์ เทียบกับ 11.9% สำหรับกลุ่มยาหลอก (hazard ratio 0.70 [95% CI 0.47, 1.04], p=0.07) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคไม่รุนแรง/รุนแรงปานกลาง (n=119) ค่ามัธยฐานของเวลาในการฟื้นตัวเท่ากับ 5 วันทั้งในกลุ่มยาเรมเดซิเวียร์และกลุ่มยาหลอก (สัดส่วนการฟื้นตัว 1.09; 95% CI 0.73 ถึง 1.62) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรครุนแรง (n=940) ค่ามัธยฐานของเวลาในการฟื้นตัวเท่ากับ 12 วันในกลุ่มยาเรมเดซิเวียร์ เทียบกับ 18 วันในกลุ่มยาหลอก (สัดส่วนการฟื้นตัว 1.37; 95% CI 1.15 ถึง 1.63, p<0.001, n=940) และการเสียชีวิตที่ 14 วันคือ 7.7% และ 13% ตามลำดับ (hazard ratio 0.71 [95% CI 0.48, 1.05])

โดยรวมแล้ว การดีขึ้นของโรคเมื่อประเมินด้วยสเกลเชิงอันดับ พบว่าสูงกว่าในกลุ่มยาเรมเดซิเวียร์ที่วันที่ 15 เทียบกับกลุ่มยาหลอก (odds ratio 1.50, [95% CI, 1.18 ถึง 1.91], p=0.001, n=844)

การศึกษา GS-US-540-5773 ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 แบบรุนแรง

การวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยข้อมูลการรักษา และหลายศูนย์ (การศึกษา GS-US-540-5773) ในผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล อายุอย่างน้อย 12 ปีที่มีการยืนยันว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 มี oxygen saturation \leq 94% และมีหลักฐานของปอดอักเสบจากภาพถ่ายรังสี เปรียบเทียบผู้ป่วยผู้ใหญ่ 197 รายที่ได้รับยาเรมเดซิเวียร์ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน กับผู้ป่วย 200 ราย ที่ได้รับยาเรมเดซิเวียร์ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 10 วัน ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาเรมเดซิเวียร์ขนาด 200 มิลลิกรัมในวันแรก และ ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในวันถัด ๆ มา ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จุดยุติปฐมภูมิคือสถานะทางคลินิกซึ่งประเมินในวันที่ 14 โดยใช้สเกลเชิงอันดับ 7 จุด เริ่มตั้งแต่การได้ออกจากโรงพยาบาล จนถึงการต้องได้รับ

ออกซิเจนและการช่วยหายใจเพิ่มขึ้น จนถึงเสียชีวิต เมื่อมีการปรับความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ baseline พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสูตรการรักษาด้วยยาแรมเดซิเวียร์ เป็นเวลา 10 วันนั้นมีสถานะทางคลินิกในวันที่ 14 คล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรการรักษา 5 วัน (Odds ratio สำหรับอาการที่ดีขึ้น: 0.75; ช่วงความเชื่อมั่น [CI] ที่ 95% เท่ากับ 0.51 ถึง 1.12)

การมีสถานะทางคลินิกที่ดีขึ้น มีนิยามคือการมีสถานะที่ดีขึ้นจากเริ่มต้นตั้งแต่สองจุดขึ้นไปในสเกล 7 จุด ผู้ป่วยมีการฟื้นตัวทางคลินิกหากไม่ต้องการการให้ออกซิเจนอีกต่อไปหรือได้ออกจากโรงพยาบาล

ในวันที่ 14 อัตราที่พบระหว่างกลุ่มการรักษา 5 วันและ 10 วัน อยู่ที่ 65% เทียบกับ 54% สำหรับการมีสถานะทางคลินิกที่ดีขึ้น 70% เทียบกับ 59% สำหรับการฟื้นตัวทางคลินิก และ 8% เทียบกับ 11% สำหรับอัตราการเสียชีวิต

การศึกษาทางคลินิกในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี

มีการประเมินยาแรมเดซิเวียร์ในการศึกษาระยะที่ 1 จำนวน 4 การศึกษา ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีจำนวน 138 ราย (การศึกษา GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-4231 และ GS-US399-5505) ในการศึกษาเหล่านี้ พบการเพิ่มสูงขึ้นเป็นระดับแบบชั่วคราวของเอนไซม์ ALT และ AST ที่ขนาดต่าง ๆ ของยาแรมเดซิเวียร์ที่ให้วันละครั้งแบบซ้ำ ๆ

17. รูปแบบการบรรจุ/การเก็บรักษาและการจัดการ

รูปแบบการบรรจุ

ผงแห้ง

แรมเดซิเวียร์สำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม บรรจุอยู่ในขวดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ซึ่งประกอบด้วยผงแห้งหรือก้อนหรือของแข็งสีขาวถึงสีขาวออกเหลืองถึงสีเหลือง ซึ่งปราศจากเชื้อและไม่มีสารกันเสีย ที่จะต้องผสมน้ำก่อนใช้ ด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีด 19 มิลลิลิตรและเจือจางลงในน้ำเกลือ 0.9% ก่อนการให้ยาโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ หลังจากการผสมน้ำก่อนใช้ แต่ละขวดจะมีสารละลายยาแรมเดซิเวียร์ที่ทำให้เข้มข้นในปริมาตรเพียงพอที่จะดูดสารละลายที่มีความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ซึ่งประกอบด้วยยาแรมเดซิเวียร์ 100 มิลลิกรัม

ให้ทิ้งส่วนที่ยังไม่ได้ใช้

ฝาปิดภาชนะไม่ได้ผลิตจากน้ำยางธรรมชาติ

การเก็บรักษาและการจัดการ

ห้ามใช้ซ้ำหรือเก็บผงยาแรมเดซิเวียร์สำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่ยังไม่ได้ใช้ เพื่อใช้ในอนาคต ผลิตภัณฑ์นี้ไม่มีสารกันเสีย

ผงแห้ง

เก็บขวดแอมพิซิลลินสำหรับฉีด ขนาด 100 มิลลิกรัม ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C (ต่ำกว่า 86°F) จนกว่าจะจำเป็นต้องใช้ ห้ามใช้หลังวันหมดอายุ

หลังจากการผสมน้ำก่อนใช้ สามารถเก็บขวดยาไว้ได้นานที่สุด 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (20°C ถึง 25°C [68°F ถึง 77°F]) ก่อนการให้ยา หรือ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิในตู้เย็น (2°C ถึง 8°C [36°F ถึง 46°F]) เจือจางภายในวันเดียวกับการให้ยา

สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม โปรดติดต่อไปที่: ProductSafety@mylan.com



ผลิตโดย:

Mylan Laboratories Limited [Specialty Formulation Facility], No.19-A, Plot No. 284-B/1,
Bommasandra - Jigani Link Road, Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore - 560 105 ประเทศอินเดีย
เลขที่ใบอนุญาตผลิต: KTK/28/384/2009
TM – เครื่องหมายการค้าภายใต้การจดทะเบียน

Gland Pharma Limited (Unit-II)

Sangareddy District – 502307, Telangana, Republic of India

Aurobindo Pharma Limited

Sangareddy District – 502307, Telangana, Republic of India

แอมพิซิลลินผลิตโดยได้รับการอนุญาตจาก **Gilead Sciences, Inc.**

ผู้รับอนุญาตที่เป็นเจ้าของทะเบียนตำรับยา: บริษัท เวียร์ทริค ฟาร์มาซูติคอล (ประเทศไทย) จำกัด
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

เลขทะเบียนตำรับยา: 1C 45/63 (NG)

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา: 31 กรกฎาคม 2563