

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg/ml Remdesivir-Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 3 g Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis gebrochen weißes bis gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei:

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

(siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Patienten sind während der Behandlung mit Remdesivir zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.

Dosierung

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

	Als intravenöse Infusion verabreicht		
	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
Tag 1 (Einmalige Startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ab Tag 2 (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelle 2: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage.
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage , beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Täglich für 3 Tage , beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Nicht zutreffend.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remdesivir wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min erhielten Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 ohne Dosisanpassung. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remdesivir wurde bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir bei Kindern in einem Alter von unter 4 Wochen und einem Körpergewicht von weniger als 3 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Immungeschwächte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir bei immungeschwächten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Remdesivir wird als intravenöse Infusion nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung angewendet.

Nicht als intramuskuläre (i.m.) Injektion anwenden.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 3: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

Tabelle 4: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg und weniger als 40 kg

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Die Infusionsrate kann basierend auf dem zu infundierenden Gesamtvolumen angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen während und nach der Anwendung von Remdesivir beobachtet. Anzeichen und Symptome können Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie, Hypoxie, Fieber, Dyspnoe, Keuchen, Angioödem, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Diaphoresis und Schüttelfrost umfassen. Langsamere Infusionsraten mit einer maximalen Infusionszeit von bis zu 120 Minuten können erwogen werden, um diesen Anzeichen und Symptomen potenziell vorzubeugen. Patienten sind während und nach der Anwendung von Remdesivir klinisch angemessen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten nach der Verabreichung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen oder Symptomen einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Remdesivir unverzüglich beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Anstieg der Transaminasen

Ein Anstieg der Transaminasen wurde in den klinischen Studien zu Remdesivir bei gesunden Probanden und Patienten mit COVID-19 beobachtet. Bei allen Patienten sollte vor Beginn der Therapie und während der Anwendung von Remdesivir die Leberfunktion überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Es wurden keine klinischen Studien mit Remdesivir bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

- Die Behandlung mit Remdesivir sollte nicht bei Patienten mit einem Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze zu Therapiebeginn begonnen werden.
- Die Therapie mit Remdesivir sollte bei Patienten abgebrochen werden, die eine der folgenden Laborwertauffälligkeiten bzw. eines der folgenden Symptome entwickeln:
 - ALT Spiegel \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze während der Behandlung mit Remdesivir. Die Behandlung kann erneut begonnen werden, wenn der ALT Spiegel $<$ dem 5-Fachen der normalen Obergrenze ist.
 - ODER
 - ALT Anstieg, der mit Anzeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder ansteigendem konjugiertem Bilirubin, ansteigender alkalischer Phosphatase oder einer ansteigenden internationalen normalisierten Ratio (INR) einhergeht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

In tierexperimentellen Studien an Ratten und Affen wurde eine schwere Nierentoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Der Mechanismus dieser Nierentoxizität ist nicht vollständig geklärt. Eine Relevanz für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei allen Patienten sollte vor dem Beginn der Therapie mit Remdesivir und während der Anwendung die eGFR bestimmt werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer eGFR $<$ 30 ml/min nicht angewendet werden.

Risiko einer verminderten antiviralen Aktivität bei gleichzeitiger Anwendung mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin

Die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat wird aufgrund von *In-vitro*-Daten, die eine antagonistische Wirkung von Chloroquin auf die intrazelluläre Stoffwechselaktivierung und antivirale Aktivität von Remdesivir gezeigt haben, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Immungeschwächte Patienten:

Es ist nicht klar, ob die Behandlungsdauer von 3 Tagen ausreicht, um das Virus in immungeschwächten Patienten mit andauernder Virenfreisetzung zu neutralisieren. Es besteht ein mögliches Risiko einer Resistenzentwicklung. Es liegen nur begrenzt Daten vor.

Sonstige Bestandteile

Veklury enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), das über die Niere ausgeschieden wird und sich bei Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion ansammelt, was sich potenziell nachteilig auf die Nierenfunktion auswirken kann. Daher sollte Veklury bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der *in vitro* beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Remdesivir

In vitro ist Remdesivir ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, das Stoffwechsellenzym CYP3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (*organic anion-transporting polypeptides*) 1B1 (OATP1B1) und den P-Glykoprotein-Transporter (P-gp-Transporter). GS-704277 (ein Metabolit von Remdesivir) ist ein Substrat für OATP1B1 und OATP1B3.

Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Remdesivir durchgeführt. In Tabelle 5 sind die pharmakokinetischen Auswirkungen der untersuchten Arzneimittel auf Remdesivir und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524 zusammengefasst.

Tabelle 5: Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Remdesivir und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524.

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel Dosis (mg)	Wechselwirkung Veränderung des geometrischen Mittelwerts (%)	Empfehlung bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Ciclosporin 400, Einzeldosis	Remdesivir: C_{max} ↑ 49 % AUC_{inf} ↑ 89 % GS-704277: C_{max} ↑ 151 % AUC_{inf} ↑ 197 % GS-441524: C_{max} ↑ 17 % AUC_{inf} ↔ Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit Inhibitoren von OATP1B1/1B3 und/oder P-gp sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 angewendet wird.
Carbamazepin 300, zweimal täglich	Remdesivir: C_{max} ↓ 13 % AUC_{inf} ↓ 8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓ 17 % Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit starken CYP3A4-Induktoren oder CYP3A4-Inhibitoren sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp angewendet wird.

HINWEIS: Die Wechselwirkungsstudie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt.

Auswirkungen von Remdesivir auf andere Arzneimittel

In vitro ist Remdesivir ein Hemmer von CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 und OATP1B3. Bis entsprechende klinische Daten verfügbar werden, ist Vorsicht geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung sensibler Substrate dieser Enzyme und/oder Transporter in Betracht gezogen wird. Remdesivir induziert *in vitro* CYP1A2 und potenziell CYP3A. Eine gleichzeitige Anwendung von Remdesivir mit Substraten von CYP1A2 oder CYP3A4 mit schmaler therapeutischer Breite kann den Verlust von deren Wirksamkeit zur Folge haben.

Dexamethason ist ein Substrat von CYP3A4. Obwohl Remdesivir CYP3A4 hemmt, hat es aufgrund der schnellen Elimination nach der i.v. Anwendung wahrscheinlich keine maßgebliche Wirkung auf die Exposition von Dexamethason.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gegenüber dem Hauptmetaboliten von Remdesivir, die im Bereich der humantherapeutischen Expositionen lagen (siehe Abschnitt 5.3). Remdesivir darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Remdesivir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmittel anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remdesivir in die menschliche Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf das gestillte Kleinkind oder auf die Milchproduktion hat.

In tierexperimentellen Studien wurde der nukleosidanaloge Metabolit GS-441524 in gesäugten Rattenjungtieren, deren Muttertieren Remdesivir verabreicht worden war, nachgewiesen. Daher kann angenommen werden, dass Remdesivir und seine Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen.

Aufgrund der Möglichkeit einer Virusübertragung an SARS-CoV-2-negative Säuglinge und von Nebenwirkungen des Arzneimittels bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Remdesivir verzichtet werden soll/die Behandlung mit Remdesivir zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Remdesivir auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei männlichen Ratten wurde keine nachteilige Wirkung auf die Paarung oder Fertilität während einer Remdesivir-Behandlung festgestellt. Bei weiblichen Ratten wurde jedoch eine Einschränkung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Remdesivir keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf diese Fähigkeiten hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei gesunden Probanden sind erhöhte Transaminasen (14 %). Die häufigste Nebenwirkung bei Patienten mit COVID-19 ist Übelkeit (4 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 6 sind nachstehend nach Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 6: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Selten	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Sinusbradykardie*
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen
<i>Erkrankungen der Haut oder des subkutanen Gewebes</i>	
Häufig	Hautausschlag
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig	verlängerte Prothrombinzeit
<i>Verletzung, Vergiftung oder Komplikationen während der Anwendung</i>	
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

* Nach der Markteinführung berichtet, normalisierte sich üblicherweise innerhalb von 4 Tagen nach der letzten Gabe von Remdesivir ohne zusätzliche Intervention.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen

In Studien mit gesunden Probanden war der Anstieg der ALT, der Aspartataminotransferase (AST) oder beider bei Studienteilnehmern, die Remdesivir erhielten, Grad 1 (10 %) oder Grad 2 (4 %). In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit COVID-19-Patienten (NIAID ACTT-1) wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades beobachtet ($\geq 1.25 \times$ normale Obergrenze (ULN)) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 33 % bzw. 32 % der Patienten, die Remdesivir erhielten, verglichen mit 44 % bzw. 43 % der Patienten, die Placebo erhielten. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 ($\geq 5.0 \times$ ULN) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT wurden bei 6 % bzw. 3 % der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, verglichen mit 8 % bzw. 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. In einer randomisierten, offenen multizentrischen klinischen Studie (Studie GS-US-540-5773) bei hospitalisierten Patienten mit einer schweren COVID-19-Infektion, die randomisiert Remdesivir für 5 (n = 200) oder 10 Tage (n = 197) erhielten, wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 40 % bzw. 42 % der Patienten beobachtet. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT traten bei 7 % der Patienten auf, die Remdesivir erhielten. In einer randomisierten, offenen multizentrischen klinischen Studie (Studie GS-US-540-5774) bei hospitalisierten Patienten mit einer mittelschweren COVID-19-Infektion, die randomisiert Remdesivir für 5 (n = 191) oder 10 Tage (n = 193) bzw. die Standardversorgung (n = 200) erhielten, wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 32 % bzw. 33 % der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, und bei 33 % bzw. 39 % der Patienten beobachtet, die die Standardversorgung erhielten. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT traten bei 2 % bzw. 3 % der Patienten auf, die Remdesivir erhielten, und bei 6 % bzw. 8 % der Patienten, die die Standardversorgung erhielten.

Verlängerte Prothrombinzeit

In einer klinischen Studie (NIAID ACTT-1) mit Patienten mit COVID-19 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder INR (überwiegend Grad 1-2) bei Patienten, die Remdesivir erhielten, höher als bei denen, die Placebo erhielten. Es wurde jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Blutungsereignissen zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Wenn klinisch erforderlich sollte die Prothrombinzeit während der Behandlung mit Remdesivir überwacht werden. In der Studie GS-US-540-9012 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder einer erhöhten INR bei den mit Remdesivir behandelten Patienten vergleichbar mit der von Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Die Bewertung der Sicherheit von Remdesivir bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 basiert auf den Daten einer offenen klinischen Phase-2/3-Studie (Studie GS-US-540-5823), in die 53 Patienten eingeschlossen waren, die mit Remdesivir behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen, die in klinischen Studien mit Remdesivir bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit Remdesivir sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Remdesivir.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, andere antivirale Mittel, ATC-Code: J05AB16

Wirkmechanismus

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen metabolisiert wird, um den pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat-Metaboliten zu bilden. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase, was zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA führt. Als zusätzlichen Mechanismus kann Remdesivir-Triphosphat auch die virale RNA-Synthese hemmen nachdem es in das virale RNA-Template eingebaut wurde, infolge eines sogenannten „read-through“ durch die virale Polymerase, das in Gegenwart höherer Nukleotidkonzentrationen auftreten kann. Wenn ein Remdesivir-Nukleotid in dem viralen RNA-Template vorhanden ist, ist die Effizienz des Einbaus des komplementären natürlichen Nukleotids beeinträchtigt, wodurch die virale RNA-Synthese gehemmt wird.

Antivirale Aktivität

Remdesivir zeigte in Zellkultur eine *In-vitro*-Aktivität gegen ein klinisches Isolat von SARS-CoV-2 in primären humanen Atemwegsepithelzellen mit einer zu 50 % wirksamen Konzentration (EC_{50}) von 9,9 nM nach 48 Stunden Behandlung. Remdesivir hemmte die Replikation von SARS-CoV-2 in den humanen epithelialen Lungenzelllinien Calu-3 und A549-hACE2 mit EC_{50} -Werten von 280 nM nach 72 Stunden Behandlung bzw. 115 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die EC_{50} -Werte von Remdesivir gegen SARS-CoV-2 in Vero-Zellen waren 137 nM nach 24 Stunden und 750 nM nach 48 Stunden Behandlung.

Die antivirale Aktivität von Remdesivir wurde dosisabhängig von Chloroquinphosphat antagonisiert, wenn die beiden Arzneimittel in klinisch relevanten Konzentrationen gleichzeitig in HEp-2-Zellen, die mit dem respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) infiziert waren, inkubiert wurden. Es wurden höhere Remdesivir- EC_{50} -Werte mit ansteigenden Konzentrationen von Chloroquinphosphat beobachtet.

Erhöhte Konzentrationen von Chloroquinphosphat reduzierten die Bildung von Remdesivir-Triphosphat in A549-hACE2-, HEp-2- und normalen humanen Atemwegsepithelzellen.

Bei *In-vitro*-Tests zeigte Remdesivir gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2-Varianten, die in der viralen Polymerase die P323L-Substitution aufwiesen, einschließlich der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) und Zeta (P.2), im Vergleich zu früheren SARS-CoV-2-Isolaten (Linie A) eine vergleichbare antivirale Aktivität (< 2,5-fache Veränderung). Bei den klinischen Isolaten der Varianten Delta (B.1.617.2) und Omicron (B.1.1.529, BA.,1 BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5) behielt Remdesivir relativ zu SARS-CoV-2-Isolaten der Linie A auch seine antivirale Aktivität bei (< 0,7-fache Veränderung). Die antivirale Aktivität von Remdesivir gegen SARS-CoV-2-Varianten ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Antivirale Aktivität von Remdesivir gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2-Varianten

SARS-CoV-2-Linie	Erstmals identifiziertes Land	WHO-Nomenklatur	Wichtige Substitutionen	Remdesivir-EC ₅₀ (nM)	-fache Veränderung der Empfindlichkeit	Veränderung der Empfindlichkeit	
A	USA	-	-	110	1,0		
B.1.1.7	Vereinigtes Königreich	Alpha	P323L	192	1,58	Keine Veränderung ^a	
B.1.351	Südafrika	Beta	P323L	141	1,19	Keine Veränderung ^a	
P.1	Brasilien	Gamma	P323L	97	0,82	Keine Veränderung ^a	
B.1.617.2	Indien	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Keine Veränderung ^a	
B.1.429	USA	Epsilon	P323L	210	1,94	Keine Veränderung ^a	
P.2	Brasilien	Zeta	P323L	151	1,17	Keine Veränderung ^a	
B.1.526	USA	Iota	P323L	258	2,33	Keine Veränderung ^a	
B.1.617.1	Indien	Kappa	P323L	77	0,63	Keine Veränderung ^a	
C.37	Peru	Lambda	P323L	175	1,37	Keine Veränderung ^a	
B.1.1.529	Südafrika	Omicron	P323L	44	0,45	Keine Veränderung ^a	
BA.1							
BA.2			P323L	25	0,23	Keine Veränderung ^a	
BA.2.12.1			P323L	33	0,20	Keine Veränderung ^a	
BA.4			P323L	25	0,15	Keine Veränderung ^a	
BA.5	P323L	106	0,66	Keine Veränderung ^a			

^a Veränderung um das < 2,5-Fache ist nicht signifikant. Keine der Varianten weist eine Verringerung der Empfindlichkeit auf.

Resistenz

In Zellkultur

SARS-CoV-2-Isolate mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir wurden in Zellkultur selektiert. Bei einer Selektion mit GS-441524, dem Hauptnukleosid von Remdesivir, wurden Viruspools beobachtet, die Kombinationen von Aminosäuresubstitutionen an Position V166A, N198S, S759A, V792I, C799F und C799R in der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase exprimierten, die

2,7- bis 10,4-fache EC₅₀-Veränderungen verursachten. Als diese individuell mittels ortsspezifischer Mutagenese in rekombinante Wildtyp-Viren eingeführt wurden, wurde eine 1,7- bis 3,5-fache Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir beobachtet. Bei einer zweiten Selektion mit Remdesivir unter Verwendung eines SARS-CoV-2-Isolats, das in der viralen Polymerase die P323L-Substitution enthielt, trat eine einzelne Aminosäuresubstitution bei V166L auf. Rekombinante Viren mit Substitutionen in P323L allein oder in P323L und V166L in Kombination wiesen eine 1,3- bzw. 1,5-fache Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir auf.

Die Erstellung eines Zellkultur-Resistenzprofils von Remdesivir unter Verwendung des murinen Hepatitisvirus des Nagetier CoV identifizierte zwei Substitutionen (F476L und V553 L) in der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase an Positionen, die in den CoVs konserviert sind und eine 5,6-fach verringerte Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir vermittelten. Die Einführung der entsprechenden Substitutionen (F480L und V557L) in SARS-CoV führte zu einer um das 6-Fache verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir in einer Zellkultur und zu einer abgeschwächten SARS-CoV-Pathogenese im Maus-Modell. Wenn sie einzeln in ein rekombinantes SARS-CoV-2-Virus eingeführt wurden, führten die entsprechenden Substitutionen bei F480L und V557L jeweils zu einer 2-fach verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir.

In klinischen Studien

In der NIAID ACTT-1 Studie (CO-US-540-5776) war unter 61 Patienten, für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, die Rate der auftretenden Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase bei Patienten, die mit Veklury behandelt wurden, ähnlich wie mit Placebo. Bei zwei mit Veklury behandelten Patienten wurden Substitutionen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase beobachtet, die zuvor in Resistenzauswahlexperimenten identifiziert wurden (V792I oder C799F) und die mit einer geringen Veränderung der Remdesivir-Empfindlichkeit ($\leq 3,4$ -fach) assoziiert werden. Keine der anderen beobachteten RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Substitutionen bei mit Veklury behandelten Patienten wurde mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.

In der Studie GS-US-540-9012 war unter 244 Patienten, für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, die Rate der auftretenden Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase bei Patienten, die mit Veklury behandelt wurden, ähnlich wie mit Placebo. Bei einem mit Veklury behandelten Patienten trat eine Substitution der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A376V) auf und war *in vitro* mit einer Abnahme der Remdesivir-Empfindlichkeit (12,6-fach) assoziiert. Keine der anderen beobachteten Substitutionen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase oder anderer Proteine des Replikations-Transkriptions-Komplexes bei mit Veklury behandelten Patienten wurde mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.

In der Studie GS-US-540-5823 wurde bei einem von 23 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A656P und G670V) beobachtet. Die beobachteten Substitutionen wurden nicht mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien bei Patienten mit COVID-19

NIAID ACTT-1 Studie (CO-US-540-5776)

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie untersuchte Remdesivir 200 mg einmal täglich für 1 Tag, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich für bis zu 9 Tage (für eine intravenös angewendete Therapie von insgesamt bis zu 10 Tagen) an hospitalisierten erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen der Befund für eine Beteiligung der unteren Atemwege vorlag. In die Studie wurden 1.062 hospitalisierte Patienten eingeschlossen: 159 (15 %) Patienten mit leichter/mittelgradiger Erkrankung (15 % in beiden Behandlungsgruppen) und 903 (85 %) Patienten mit schwerer Erkrankung (85 % in beiden Behandlungsgruppen). Leichte/mittelgradige Erkrankung war definiert als eine SpO₂ > 94 % und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe; schwere Erkrankung war definiert als eine SpO₂ \leq 94 % bei Raumluft, eine Atemfrequenz \geq 24 Atemzüge/min und erforderliche Sauerstoffgabe oder

künstliche Beatmung. Insgesamt benötigten 285 Patienten (26,8 %) (n = 131 erhielten Remdesivir) künstliche Beatmung/extrakorporale Oxygenierung (ECMO). Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und wurden beim Einschluss in die Studie anhand des Schweregrades der Erkrankung stratifiziert, um Remdesivir (n = 541) oder Placebo (n = 521) plus die Standardtherapie zu erhalten.

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war 59 Jahre und 36 % der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Vierundsechzig Prozent waren Männer, 53 % waren Weiße, 21 % waren Farbige, 13 % waren Asiaten. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypertonie (51 %), Adipositas (45 %) und Typ-2-Diabetes mellitus (31 %); in beiden Behandlungsgruppen war die Verteilung der Komorbiditäten ähnlich.

Circa 38,4 % (208/541) der Patienten erhielten eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir.

Der primäre klinische Endpunkt war die Zeit bis zur Besserung innerhalb von 29 Tagen nach der Randomisierung, definiert als entweder aus dem Krankenhaus entlassen (mit oder ohne Einschränkung der Aktivität und mit oder ohne Sauerstoffgabe zu Hause) oder hospitalisiert, jedoch ohne eine zusätzliche Sauerstoffgabe und eine weitere medizinische Versorgung zu benötigen. Die mediane Zeit bis zur Besserung betrug 10 Tage in der Remdesivir-Gruppe *versus* 15 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,29; [95 % KI von 1,12 bis 1,49], $p < 0,001$).

In der Gruppe der Patienten mit leichter/mittelgradiger Erkrankung bei der Aufnahme (n = 159) wurde kein Unterschied in der Zeit bis zur Besserung beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Besserung betrug 5 Tage für die Remdesivir- und 7 Tage für die Placebogruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,10; [95 % KI 0,8 bis 1,53]); nach Ordinalskala waren die Besserungsraten in der Remdesivir-Gruppe an Tag 15 im Vergleich zur Placebogruppe wie folgt: Odds Ratio, 1,2; [95 % KI 0,7 bis 2,2, $p = 0,562$].

Unter den Patienten mit schwerer Erkrankung bei der Aufnahme (n = 903), betrug die mediane Zeit bis zur Besserung 12 Tage in der Remdesivir-Gruppe im Vergleich zu 19 Tagen in der Placebogruppe (Verhältnis der Besserungsrate, 1,34; [95 % KI 1,14 bis 1,58]; $p < 0,001$); nach Ordinalskala waren die Besserungsraten in der Remdesivir-Gruppe an Tag 15 im Vergleich zur Placebogruppe wie folgt: Odds Ratio, 1,6; [95 % KI 1,3 bis 2,0].

Insgesamt waren die Besserungsraten nach Ordinalskala in der Remdesivir-Gruppe am Tag 15 im Vergleich zur Placebogruppe höher (Odds Ratio, 1,6; [95 % KI 1,3 bis 1,9], $p < 0,001$).

Die 29-Tage-Mortalität in der Gesamtpopulation betrug 11,6 % in der Remdesivir-Gruppe *versus* 15,4 % in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,73 [95 % KI 0,52 bis 1,03]; $p = 0,07$). Eine Post-hoc-Analyse der 29-Tage-Mortalität nach Ordinalskala ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der 29-Tage-Mortalität nach Ordinalskala^a zu Therapiebeginn – NIAID ACTT-1-Studie

	Ordinal Score zu Therapiebeginn			
	5		6	
	Low-Flow Sauerstoffbedarf		High-Flow Sauerstoffbedarf oder nicht-invasive mechanische Beatmung	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
29-Tage-Mortalität	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard Ratio^b (95 % KI)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Keine vorab-spezifizierte Analyse.

b Die Hazard Ratios für die Baseline Ordinal Score Untergruppen stammen aus nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modellen.

Studie GS-US-540-5773 bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung

Eine randomisierte, offene, multizentrische, klinische Studie (Studie 5773) bei Patienten, die mindestens 12 Jahre alt waren, mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, Sauerstoffsättigung ≤ 94 % bei Raumluft und radiologischem Nachweis einer Pneumonie verglich 200 Patienten, die für 5 Tage

Remdesivir erhielten mit 197 Patienten, die für 10 Tage Remdesivir erhielten. Alle Patienten erhielten an Tag 1 200 mg Remdesivir und an den folgenden Tagen 100 mg täglich, plus Standardbehandlung. Der primäre Endpunkt war die Beurteilung des klinischen Status an Tag 14 nach einer 7-Punkte-Ordinalskala, die von Entlassung aus dem Krankenhaus über zunehmenden Sauerstoffbedarf und künstliche Beatmung bis zum Tod reichte.

Die Besserungsraten an Tag 14 betragen für Patienten, die randomisiert eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir erhielten, im Vergleich zu Patienten, die randomisiert eine 5-tägige Behandlung erhielten, 0,67 (Odds Ratio) [95 % KI 0,46 bis 0,98]. In dieser Studie wurden statistisch signifikante Unterschiede zu Studienbeginn beobachtet. Nach Ausgleichen der Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn betrug die Genesungsrate an Tag 14 0,75 (Odds Ratio); [95 % KI 0,51 bis 1,12]. Nach dem Ausgleich der Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Genesungs- oder Sterberaten zwischen den 5-Tage- und 10-Tage-Gruppen. Die 28-Tage-Gesamtmortalität betrug 12 % *versus* 14 % in der 5- bzw. 10-Tage Behandlungsgruppe.

Studie GS-US-540-9012 bei Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung mit erhöhtem Risiko für eine Krankheitsprogression

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie zur Bewertung der ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei 562 Patienten, darunter 8 Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), mit bestätigter COVID-19-Erkrankung und mindestens einem Risikofaktor für eine Krankheitsprogression, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht. Zu den Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression gehörten: Alter \geq 60 Jahre, chronische Lungenerkrankung, Hypertonie, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, immungeschwächter Zustand, chronische leichte oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, aktuelle Krebserkrankung oder Sichelzellerkrankung. Geimpfte Patienten waren von der Studie ausgeschlossen.

Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, erhielten an Tag 1 200 mg und an den nachfolgenden Tagen einmal täglich 100 mg für insgesamt 3 Tage intravenös verabreicht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und stratifiziert nach Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung (ja/nein), Alter ($<$ 60 vs. \geq 60 Jahre) und Region (USA vs. außerhalb der USA), um Remdesivir (n = 279) oder Placebo (n = 283) zusätzlich zur Standardbehandlung zu erhalten.

Zu Studienbeginn betrug das durchschnittliche Alter 50 Jahre (30 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter); 52 % waren Männer, 80 % waren Weiße, 8 % waren Farbige, 2 % waren Asiaten, 44 % waren Hispano- oder Lateinamerikaner; der mittlere Body-Mass-Index betrug 30,7 kg/m². Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Diabetes mellitus (62 %), Adipositas (56 %) und Hypertonie (48 %). Die mediane (Q1, Q3) Dauer der Symptome vor der Behandlung betrug 5 (3,6) Tage; die mediane Viruslast betrug zu Studienbeginn 6,3 log₁₀ Kopien/ml. Die demografischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen der Remdesivir- und der Placebo-Behandlungsgruppe ausgeglichen. Die nachträgliche exploratorische Analyse optionaler Biomarkerproben zeigte, dass 14,8 % der Patienten zu Studienbeginn serologisch positiv und 37,7 % serologisch negativ waren (47,5 % hatten nicht in die Entnahme optionaler Biomarkerproben eingewilligt).

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingter Krankenhauseinweisung (definiert als mindestens 24 Stunden Akutbehandlung) oder 28-Tage-Gesamtmortalität. Ereignisse (COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte oder 28-Tage-Gesamtmortalität) traten bei 2 (0,7 %) der mit Remdesivir behandelten Patienten auf, verglichen mit 15 (5,3 %) der Patienten, die im gleichen Zeitraum per Randomisierung einer Behandlung mit Placebo zugeteilt waren; dies zeigt eine 87%ige Reduzierung der COVID-19-bedingten Krankenhauseinweisungen bzw. der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 0,134 [95 % KI 0,031 bis 0,586]; p = 0,0076). Die absolute Risikoreduktion betrug 4,6 % (95 % KI 1,8 % bis 7,5 %). Bis Tag 28 wurden keine Todesfälle beobachtet. Sechs der 17 Krankenhauseinweisungen betrafen Patienten mit bekanntem Serostatus zu Studienbeginn (serologisch positiv: n = 0 in der Remdesivir-Gruppe und n = 2 in der Placebo-Gruppe; serologisch negativ: n = 2 in der Remdesivir-Gruppe und n = 2 in der Placebo-Gruppe). Elf der

17 Krankenhauseinweisungen betrafen Patienten mit nicht bekanntem Serostatus zu Studienbeginn in der Placebo-Gruppe und keine in der Remdesivir-Gruppe. Aufgrund der geringen Anzahl Patienten mit bekanntem Serostatus und der insgesamt niedrigen Ereignisrate kann keine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit in den nach Serostatus stratifizierten Untergruppen gezogen werden.

QT

Derzeitige nichtklinische und klinische Daten deuten nicht auf ein Risiko einer QT-Verlängerung hin; allerdings wurde die QT-Verlängerung beim Menschen noch nicht vollständig untersucht.

Kinder und Jugendliche

Studie GS-US-540-5823 ist eine einarmige, offene Studie, in der die Pharmakokinetik und Sicherheit von Remdesivir bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 28 Tagen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 (n = 53) untersucht wurden. Die Wirksamkeitseindpunkte waren sekundär und wurden deskriptiv analysiert und sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Die Studie läuft derzeit noch.

Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg erhielten Remdesivir 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (d. h. die Erwachsenen-Dosierung); Patienten mit einem Gewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg erhielten Remdesivir 5 mg/kg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 2,5 mg/kg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen. Die mediane (Bereich) Exposition gegenüber Remdesivir dauerte 5 (1, 10) Tage.

Bei Studienbeginn lag das mediane Alter bei 7 Jahren (Bereich: 0,1 bis 17 Jahre); 57 % waren weiblich; das mediane Gewicht betrug 24,6 kg (Bereich: 4 kg bis 192 kg). Insgesamt 19 Patienten (37 %) waren adipös (altersadaptierter BMI ≥ 95 . Perzentil); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) und 4 (80 %) Patienten in den Kohorten 1, 2, 3, 4 bzw. 8. Insgesamt 12 Patienten (23 %) erhielten bei Therapiebeginn eine invasive mechanische Beatmung (Punktzahl 2 auf einer 7-Punkte-Ordinalskala), 18 (34 %) erhielten eine nicht-invasive mechanische Beatmung oder High-Flow-Sauerstofftherapie (Punktzahl 3), 10 (19 %) erhielten Low-Flow-Sauerstofftherapie (Punktzahl 4) und 13 (25 %) erhielten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Punktzahl 5). Die mediane Gesamtdauer (Q1, Q3) der Symptome und des Krankenhausaufenthalts vor der ersten Remdesivir-Dosis betrug 5 (3, 7) Tage bzw. 1 (1, 3) Tag.

In der Gesamtpopulation der Studie betrug die mediane (Q1, Q3) Veränderung des klinischen Zustands (bewertet auf einer 7-Punkte-Ordinalskala, die vom Tod [Punktzahl 1] bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus [Punktzahl 7] reichte) +2,0 (1,0; 4,0) Punkte an Tag 10 gegenüber dem Ausgangswert. Unter Patienten mit einer Punktzahl von ≤ 5 auf der Ordinalskala bei Studienbeginn betrug der Anteil jener, die an Tag 10 eine Verbesserung des klinischen Zustands um ≥ 2 Punkte erreichten, 75,0 % (39/52); die mediane (Q1, Q3) Zeit bis zur Besserung betrug 7 (5, 16) Tage. Insgesamt wurden bis Tag 10 60 % der Patienten entlassen. Die meisten Patienten, d. h. 92 % (49/53), erhielten zur Behandlung von COVID-19 neben Remdesivir mindestens 1 Begleitmedikament, darunter Immunmodulatoren und Entzündungshemmer. Drei Patienten verstarben während der Studie.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Remdesivir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Remdesivir wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit COVID-19 untersucht.

Resorption

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Remdesivir und des vorwiegend zirkulierenden Metaboliten GS-441524 wurden bei gesunden erwachsenen Patienten evaluiert. Nach intravenöser Anwendung eines Dosierungsregimes von Remdesivir für Erwachsene wurde zum Ende der Infusion, ungeachtet der Dosis, eine Spitzen-Plasmakonzentration beobachtet, die danach schnell abnahm mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde. Die Spitzen-Plasmakonzentrationen von GS-441524 wurden jeweils 1,5 bis 2,0 Stunden nach dem Beginn einer 30-minütigen Infusion beobachtet.

Verteilung

Remdesivir wird zu ungefähr 93 % an humane Plasmaproteine gebunden (ex-vivo-Daten), wobei der freie Anteil zwischen 6,4 % und 7,4 % liegt. Die Bindung erfolgt unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels im Bereich von 1 bis 10 μM , ohne dass eine Sättigung der Bindung von Remdesivir nachgewiesen werden kann. Nach Gabe einer einzigen 150-mg-Dosis von [^{14}C]-Remdesivir an gesunde Probanden war das Blut-zu-Plasma-Verhältnis der [^{14}C]-Radioaktivität 15 Minuten nach Beginn der Infusion ungefähr 0,68, nahm mit der Zeit zu und erreichte nach 5 Stunden ein Verhältnis von 1,0, was auf eine unterschiedliche Verteilung von Remdesivir und seinen Metaboliten im Plasma oder den Zellkomponenten des Blutes hinwies.

Biotransformation

Remdesivir wird umfassend zu dem pharmakologisch aktiven Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-443902 metabolisiert (bildet sich intrazellulär). Der metabolische Aktivierungsweg beinhaltet eine Hydrolyse durch Esterasen, was zur Bildung des Zwischenmetaboliten, GS-704277, führt. In der Leber sind die Esterasen Carboxylesterase 1 und Cathepsin A für 80 % bzw. 10 % des Stoffwechsels von Remdesivir verantwortlich. Eine Phosphoramidat-Spaltung, gefolgt von einer Phosphorylierung, bilden das aktive Triphosphat GS-443902. Eine Dephosphorylierung von allen phosphorylierten Metaboliten kann zur Bildung des Nukleosid-Metaboliten GS-441524 führen, der selbst nicht effizient rephosphoryliert wird. Eine Decyanierung von Remdesivir und/oder seinen Metaboliten, gefolgt von einer durch Rhodanase vermittelten Umwandlung, führt zur Bildung von Thiocyanat-Anion. Es wurde beobachtet, dass die nachgewiesenen Thiocyanat-Konzentrationen nach Anwendung von 100 mg und 200 mg Remdesivir signifikant niedriger waren als die endogenen Konzentrationen im menschlichen Plasma.

Elimination

Nach i.v. Gabe einer 150-mg-Einzeldosis von [^{14}C]-Remdesivir betrug die mittlere gesamte Wiederfindung der Dosis 92 %; ungefähr 74 % wurden im Urin und ungefähr 18 % im Stuhl wiedergefunden. Der Großteil der im Urin wiedergefundenen Remdesivir-Dosis war GS-441524 (49 %), während 10 % als Remdesivir wiedergefunden wurde. Diese Daten deuten darauf hin, dass die renale Clearance ein Haupteliminationsweg für GS-441524 ist. Die medianen terminalen Halbwertszeiten von Remdesivir und GS-441524 betragen ungefähr eine bzw. 27 Stunden.

Pharmakokinetik von Remdesivir und Metaboliten bei Erwachsenen mit COVID-19

Die pharmakokinetische Exposition gegenüber Remdesivir und seinen Metaboliten bei Erwachsenen mit COVID-19 ist in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: PK-Parameter^a von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) bei mehrfacher Dosierung nach i.v. Anwendung von Remdesivir 100 mg bei Erwachsenen mit COVID-19

Parameter Mittelwert ^b (95 %-KI)	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 _{tau} (ng/ml)	NN	61,5 (56,5; 66,8)	NN

KI = Konfidenzintervall; NN = nicht nachweisbar (24 Stunden nach Dosierung)

a. Populationspharmakokinetische Schätzungen für eine 30-minütige i.v. Infusion für einen Zeitraum von 3 Tagen (Studie GS-US-540-9012, n = 147).

b. Schätzungen des geometrischen Mittelwerts

Andere besondere Patientengruppen

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter

Auf Grundlage von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Alter wurden die pharmakokinetischen Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Remdesivir mithilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse bewertet. Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Remdesivir und seine Metaboliten (GS-704277 und GS-441524). Die pharmakokinetische Exposition gegenüber dem Metaboliten GS-441524 war bei hospitalisierten COVID-19-Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren mäßig erhöht; aber es ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es wurden populationspharmakokinetische Modelle für Remdesivir und seine zirkulierenden Metaboliten (GS-704277 und GS-441524) verwendet, die mithilfe gepoolter Daten aus Studien an gesunden Probanden und an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit COVID-19 entwickelt wurden, um die pharmakokinetischen Expositionen bei 50 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 28 Tagen bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 3 kg vorherzusagen (Studie GS-US-540-5823) (Tabelle 10). Die geometrischen mittleren Expositionen (AUC_{tau}, C_{max} und C_{tau}) waren bei diesen Patienten mit den verabreichten Dosen für Remdesivir (44 % bis 147 %), GS-441524 (-21 % bis 25 %) und GS-704277 (7 % bis 91 %) höher als bei erwachsenen hospitalisierten Patienten mit COVID-19. Die Erhöhungen wurden nicht als klinisch signifikant erachtet.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter^a: Schätzung der Steady-State-Plasmakonzentrationen von Remdesivir, GS-441524 und GS-704277 bei pädiatrischen und erwachsenen hospitalisierten COVID-19-Patienten

Parameter- Mittelwert ^b	Pädiatrische Patienten					Erwachsene hospitalisierte Patienten (N = 277)
	Kohorte 1	Kohorte 8	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	
	12 bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 Jahre, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (N = 5)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 20 bis < 40 kg (N = 12)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 12 bis < 20 kg (N = 11)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 3 bis < 12 kg (N = 10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/mL)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC _{tau} (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060

Parameter-Mittelwert ^b	Pädiatrische Patienten					Erwachsene hospitalisierte Patienten (N = 277)
	Kohorte 1	Kohorte 8	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	
	12 bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 Jahre, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (N = 5)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 20 bis < 40 kg (N = 12)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 12 bis < 20 kg (N = 11)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 3 bis < 12 kg (N = 10)	
C _{tau} (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Die PK-Parameter wurden mittels populationspharmakokinetischer Modellierung mit einer Zeitdauer von 0,5 Stunden für die Remdesivir-Infusionen simuliert.

b Schätzungen des geometrischen Mittelwerts.

Pädiatrische hospitalisierte Patienten stammen aus Studie GS-US-540-5823; die Patienten erhielten 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (Kohorte 1 und 8), oder 5 mg/kg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 2,5 mg/kg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (Kohorte 2–4), über eine Gesamt-Behandlungsdauer von bis zu 10 Tagen.

Erwachsene hospitalisierte Patienten stammen aus Studie CO-US-540-5844 (einer randomisierten Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und antiviralen Aktivität von Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung); die Patienten erhielten 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (Gesamt-Behandlungsdauer von 10 Tagen).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remdesivir und GS-441524 bei einer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Remdesivir wird nicht in substanziellem Maße unverändert renal ausgeschieden, allerdings wird sein Hauptmetabolit GS-441524 renal eliminiert und die Metabolitenspiegel können bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung theoretisch ansteigen. Der Bestandteil Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) wird über die Niere ausgeschieden und sammelt sich bei Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion an. Veklury sollte bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remdesivir und GS-441524 bei einer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Die Funktion der Leber beim Stoffwechsel von Remdesivir ist nicht bekannt.

Hospitalisierung

Die pharmakokinetische Exposition gegenüber Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie lag im Allgemeinen innerhalb des Bereichs der Exposition bei nicht hospitalisierten Patienten. Die Konzentrationen der Metaboliten GS-704277 und GS-441524 waren mäßig erhöht.

Wechselwirkungen

Remdesivir hemmte CYP3A4 *in vitro* (siehe Abschnitt 4.5). In physiologisch relevanten Konzentrationen (Steady-State) hemmten weder Remdesivir noch seine Metaboliten GS-441524 und GS-704277 *in vitro* CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6. Remdesivir ist *in vitro* kein Inhibitor der CYP450-Enzyme.

Remdesivir induzierte *in vitro* CYP1A2 und potenziell CYP3A4, aber nicht CYP2B6 (siehe Abschnitt 4.5).

In-vitro-Daten indizieren keine klinisch relevante Hemmung von UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 oder 2B7 durch Remdesivir oder seine Metaboliten GS-441524 und GS-704277. Remdesivir hemmte UGT1A1 *in vitro*, seine Metaboliten bewirkten hingegen keine derartige Hemmung.

Für GS-441524 und GS-704277 war das einzige Enzym, für das ein Stoffwechsel nachgewiesen werden konnte, UGT1A3.

Remdesivir hemmte OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro* (siehe Abschnitt 4.5).

In physiologisch relevanten Konzentrationen hemmten Remdesivir und seine Metaboliten *in vitro* nicht P-gp und BCRP.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Nach i.v. Gabe (langsamer Bolus) von Remdesivir an Rhesusaffen und Ratten trat schon nach einer kurzen Behandlungszeit schwere renale Toxizität auf. Bei männlichen Rhesusaffen führte die Behandlung mit 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag Remdesivir über 7 Tage in allen Dosisstufen zu erhöhtem mittleren Harnstoff-Stickstoff und erhöhtem mittleren Kreatinin, renaler Tubulusatrophie, Basophilie und Harnzylindern sowie zu einem ungeplanten Todesfall eines Tieres bei einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag. Die intravenöse Gabe (langsamer Bolus) von Remdesivir bei Ratten in Dosierungen von > 3 mg/kg/Tag für eine Dauer von bis zu vier Wochen führte zu Befunden, die auf eine Nierenschädigung und/oder -funktionsstörung hinweisen. Systemische Expositionen (AUC) des vorwiegenden zirkulierenden Metaboliten von Remdesivir (GS-441524) waren das 0,1-Fache (Affen mit 5 mg/kg/Tag) und das 0,3-Fache (Ratten mit 3 mg/kg/Tag) der therapeutischen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD, *recommended human dose*) nach intravenöser Anwendung.

Karzinogenese

Es wurden keine Langzeitstudien zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Remdesivir durchgeführt.

Mutagenese

Remdesivir war in einer Reihe von Assays nicht genotoxisch, einschließlich Assays zur bakteriellen Mutagenität, zu Chromosomenaberrationen unter Verwendung humaner Lymphozyten des peripheren Blutes und in *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Assays.

Reproduktionstoxizität

Bei weiblichen Ratten wurden Abnahmen der Gelbkörper, der Anzahl der Implantationen und der lebensfähigen Embryos beobachtet, wenn Remdesivir 14 Tage vor der Paarung und während der Konzeption täglich in einer systemisch toxischen Dosis (10 mg/kg/Tag) intravenös verabreicht wurde; Expositionen des vorwiegenden zirkulierenden Metaboliten (GS-441524) waren das 1,3-Fache der Exposition beim Menschen in der für Menschen empfohlenen Dosis (*recommended human dose*, RHD). Bei dieser Dosisstufe gab es keine Auswirkungen auf die weibliche Fortpflanzungsfähigkeit (Paarung, Fertilität und Empfängnis).

Bei Ratten und Kaninchen zeigte Remdesivir keine schädlichen Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung, wenn es an trächtige Tiere mit systemischen Expositionen (AUC) des vorwiegenden zirkulierenden Metaboliten von Remdesivir (GS-441524) verabreicht wurde, bei denen es sich um das 4-Fache der Exposition bei Menschen in der RHD handelte.

Bei Ratten zeigte Remdesivir keine schädlichen Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung bei systemischen Expositionen (AUC) des vorwiegenden zirkulierenden Metaboliten von Remdesivir (GS-441524), die mit der RHD beim Menschen vergleichbar waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes) (E 507)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes) (E 524)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder angewendet werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung

Verdünnte Remdesivir Infusionslösung für bis zu 24 Stunden bei unter 25 °C oder 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Glasdurchstechflasche vom Typ I, Verschluss aus Elastomer und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Verschluss.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Infusionslösung sollte am Tag der Anwendung und unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Remdesivir muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbung unterzogen werden, sofern die Lösung und das Behältnis dies zulassen. Sollten Partikel oder eine Verfärbung beobachtet werden, so ist die Lösung zu verwerfen und eine frische Lösung zuzubereiten.

Remdesivir muss mit 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und in isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden, bevor es mittels intravenöser Infusion über 30 bis 120 Minuten verabreicht wird.

Zubereitung von Remdesivir Infusionslösung

Rekonstitution

Die erforderliche Anzahl von Einmaldurchstechflaschen aus dem Aufbewahrungsort entnehmen. Für jede Durchstechflasche:

- Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aseptisch rekonstituieren durch Zugabe von 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe pro Durchstechflasche.
 - Die Durchstechflasche verwerfen, wenn das sterile Wasser für Injektionszwecke nicht durch ein Vakuum in die Durchstechflasche gezogen wird.
- Für die Rekonstitution von Remdesivir Pulver nur **steriles Wasser** für Injektionszwecke verwenden.
- Die Durchstechflasche unverzüglich für 30 Sekunden schütteln.
- Den Inhalt der Durchstechflasche für 2 bis 3 Minuten setzen lassen. Dies sollte eine klare Lösung ergeben.
- Wenn sich der Inhalt der Durchstechflasche nicht vollständig gelöst hat, die Durchstechflasche erneut für 30 Sekunden schütteln und den Inhalt für 2 bis 3 Minuten setzen lassen. Diesen Vorgang bei Bedarf wiederholen, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig gelöst hat.
- Die Durchstechflasche prüfen, um sicherzustellen, dass der Verschluss des Behältnisses keine Beschädigungen aufweist und die Lösung frei von Partikeln ist.
- Nach der Rekonstitution unmittelbar verdünnen.

Verdünnung

Es ist darauf zu achten, eine unbeabsichtigte mikrobielle Verunreinigung zu vermeiden. Da dieses Arzneimittel kein Konservierungsmittel oder Bakteriostatikum enthält, muss bei der Zubereitung der finalen parenteralen Lösung aseptisch gearbeitet werden. Es wird empfohlen, die Lösung unverzüglich nach der Zubereitung anzuwenden, sofern möglich.

Erwachsene und pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)

- Mit Hilfe von Tabelle 11 kann bestimmt werden, wieviel isotonische Natriumchloridlösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.

Tabelle 11: Empfohlene Anleitung zur Verdünnung – Rekonstituiertes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Remdesivir Dosis	Zu verwendendes Infusionsbeutelvolumen der isotonischen Natriumchloridlösung	Volumen, das aus dem Infusionsbeutel der isotonischen Natriumchloridlösung zu entnehmen und zu verwerfen ist	Erforderliches Volumen an rekonstituiertem Remdesivir
200 mg (2 Durchstechflaschen)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 Durchstechflasche)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

HINWEIS: 100 ml sollten für Patienten mit schwerer Flüssigkeitsbeschränkung aufbewahrt werden, z. B. ARDS oder Nierenversagen.

- Das erforderliche Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung gemäß Tabelle 11 unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Beutel entnehmen und verwerfen.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Remdesivir gemäß Tabelle 11 unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Größe entnehmen. Etwaige in der Remdesivir-Durchstechflasche verbleibende, nicht gebrauchte Lösung verwerfen.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Remdesivir in den gewählten Infusionsbeutel überführen.
- Den Beutel behutsam 20-mal umdrehen, um die Lösung im Beutel zu mischen. Nicht schütteln.

- Die zubereitete Lösung ist für 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) stabil.

Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von 3 kg bis unter 40 kg)

- Das 100 mg/20 ml (5 mg/ml) Remdesivir-Konzentrat mit isotonischer Natriumchloridlösung auf eine feste Konzentration von 1,25 mg/ml weiter verdünnen.
- Das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen der 1,25 mg/ml Remdesivir-Infusionslösung errechnet sich aus den pädiatrischen gewichtsbasierten Dosierungsschemata von 5 mg/kg für die Startdosis und 2,5 mg/kg für jede Erhaltungsdosis.
- Für die Dosierung bei pädiatrischen Patienten sollten kleine Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung (z. B. 25, 50 oder 100 ml) oder eine Spritze in der entsprechenden Größe verwendet werden. Die empfohlene Dosis wird als intravenöse Infusion mit einem von der Dosis abhängigen Gesamtvolumen verabreicht, um die Remdesivir-Zielkonzentration von 1,25 mg/ml zu erreichen.
- Für die Verabreichung von Mengen < 50 ml kann eine Spritze verwendet werden.

Nach Abschluss der Infusion mit mindestens 30 ml isotonischer Natriumchloridlösung durchspülen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1459/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Juli 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHE UMKARTON (PULVER FÜR EIN KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Remdesivir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir (5 mg/ml nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Salzsäure und Natriumhydroxid, weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1459/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT (PULVER FÜR EIN KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Veklury 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Remdesivir
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg/ml nach Rekonstitution

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Remdesivir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittels bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Falls Veklury Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass alle Informationen in dieser Packungsbeilage an Ihr Kind gerichtet sind (in diesem Fall lesen Sie bitte „Ihr Kind“ statt „Sie“).

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Veklury und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Veklury beachten?
3. Wie ist Veklury anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Veklury aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Veklury und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Veklury ist Remdesivir. Dies ist ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19.

COVID-19 wird von einem Virus namens Coronavirus verursacht. Veklury unterbindet die Reproduktion des Virus in Zellen und stoppt somit eine Vermehrung des Virus im Körper. Dies kann Ihren Körper dabei unterstützen, die Virusinfektion zu überwinden, und kann helfen, schneller gesund zu werden.

Veklury wird zur Behandlung von COVID-19 angewendet bei:

- Erwachsenen und Kindern (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Gewicht von mindestens 3 kg), die an einer Lungenentzündung leiden und zusätzlichen Sauerstoff brauchen, um ihnen beim Atmen zu helfen, die aber keine künstliche Beatmung erhalten (bei der mechanische Mittel zu Beginn der Behandlung eingesetzt werden, um die Spontanatmung zu unterstützen oder zu ersetzen).
- Erwachsenen und Kindern (mit einem Gewicht von mindestens 40 kg), die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen, um ihnen beim Atmen zu helfen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Veklury beachten?

Veklury wird gewöhnlich nicht angewendet:

- **wenn Sie allergisch** gegen Remdesivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal**, falls dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Veklury bei Ihnen angewendet wird:

- **wenn Sie Leberprobleme haben.** Einige Patienten entwickeln unter der Anwendung von Veklury einen Anstieg der Leberenzyme. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob eine Anwendung von Veklury bei Ihnen unbedenklich ist.
- **wenn Sie Nierenprobleme haben.** Dieses Arzneimittel kann bei einigen Patienten mit schweren Nierenproblemen nicht angewendet werden. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob eine Anwendung von Veklury bei Ihnen erfolgen kann.
- **wenn Sie immungeschwächt sind.** Ihr Arzt kann Sie enger überwachen um sicherzustellen, dass die Behandlung wirkt, wenn Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert.

Reaktionen während oder nach der Infusion

Veklury kann allergische Reaktionen während oder im Anschluss an die Infusion, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen (plötzlich auftretende lebensbedrohliche allergische Reaktionen), verursachen. Allergische Reaktionen wurden selten beobachtet. Die Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden. Symptome umfassen:

- Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz
- Niedriger Sauerstoffspiegel im Blut
- Hohe Körpertemperatur
- Kurzatmigkeit, Keuchen
- Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)
- Hautausschlag
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schweißausbrüche
- Schüttelfrost

→ **Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich**, wenn Sie eine dieser Auswirkungen bemerken.

Bluttests vor und während der Behandlung

Wenn Ihnen Veklury verschrieben wird, werden vor Beginn der Behandlung Bluttests bei Ihnen durchgeführt. Wenn Sie mit Veklury behandelt werden, werden während der Behandlung Bluttests durchgeführt, die durch Ihr medizinisches Fachpersonal festgelegt werden. Mit diesen Tests wird geprüft, ob Sie Nieren- oder Leberprobleme haben und wie schnell Ihr Blut gerinnt. Veklury wird abgesetzt, wenn Ihre Niere oder Leber während der Behandlung Anzeichen einer Schädigung zeigt. Siehe Abschnitt 4 (*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Kinder und Jugendliche

Veklury darf nicht bei Kindern in einem Alter von unter 4 Wochen und bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 3 kg angewendet werden. Für eine Anwendung bei diesen Kindern liegen nicht genügend Daten vor.

Anwendung von Veklury zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben.

Nehmen Sie nicht Chloroquin oder Hydroxychloroquin gleichzeitig ein, wenn bei Ihnen Veklury angewendet wird.

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.**

Schwangerschaft und Stillzeit

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Es liegen nicht genügend Daten vor, um sicher zu sein, dass die Anwendung von Veklury in der Schwangerschaft unbedenklich ist. Veklury wird nur angewendet, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind überwiegt. **Sie müssen während der Veklury-Behandlung wirksame Verhütungsmittel anwenden.**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie stillen. Es ist bisher nicht bekannt, ob Veklury oder das COVID-19-Virus in die menschliche Muttermilch übergeht oder welche Auswirkungen dies auf den Säugling oder die Milchproduktion haben könnte. Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie weiterhin stillen oder die Behandlung mit Veklury beginnen. Ihr behandelnder Arzt wird den potenziellen Nutzen der Behandlung für Sie im Vergleich zu dem gesundheitlichen Nutzen und den Risiken des Stillens für Ihren Säugling abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Veklury wirkt sich voraussichtlich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit aus.

Veklury enthält ein Cyclodextrin

Dieses Arzneimittel enthält 3 g Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) in jeder 100-mg-Dosis von Veklury (6 g in der Initialdosis). Bei diesem Bestandteil handelt es sich um einen *Cyclodextrin-Emulgator*, der die Verteilung des Arzneimittels im Körper unterstützt.

3. Wie wird Veklury angewendet?

Veklury wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal einmal täglich als Infusion in eine Vene (eine *intravenöse Infusion*) über 30 bis 120 Minuten gegeben. Sie werden während Ihrer Behandlung engmaschig überwacht.

Empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder

	Erwachsene	Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Kinder im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber weniger als 40 kg)
Tag 1 (Einmalige Anfangsdosis)	200 mg	200 mg	5 mg pro kg Körpergewicht
Ab Tag 2 (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg pro kg Körpergewicht

Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Kinder im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber weniger als 40 kg)

Patienten mit einer Lungenentzündung, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	Täglich für mindestens 5 Tage . Kann auf insgesamt 10 Tage verlängert werden.	Täglich für mindestens 5 Tage . Kann auf insgesamt 10 Tage verlängert werden.	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage .
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage , beginnend innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der COVID-19-Symptome.	Täglich für 3 Tage , beginnend innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der COVID-19-Symptome.	Nicht zutreffend.

Siehe *Anweisungen für medizinisches Fachpersonal* zu Einzelheiten, wie die Veklury-Infusion gegeben wird.

Wenn Ihnen eine größere oder eine kleinere Menge von Veklury gegeben wird

Da Veklury nur von medizinischem Fachpersonal angewendet wird, ist es unwahrscheinlich, dass Ihnen zu viel oder zu wenig gegeben wird. Wenn Ihnen eine zusätzliche Dosis gegeben oder eine Dosis vergessen wurde, **sprechen Sie unverzüglich mit dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal**.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein oder werden:

Seltene Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen während oder im Anschluss an die Infusion. Symptome umfassen:
 - Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz
 - Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
 - Hohe Körpertemperatur
 - Kurzatmigkeit, Keuchen
 - Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)
 - Hautausschlag
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Schweißausbrüche
 - Schüttelfrost

Nicht bekannt

(Häufigkeit kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

- Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock (plötzlich auftretende lebensbedrohliche allergische Reaktionen)

Die Symptome sind dieselben wie für allergische Reaktionen, allerdings ist die Reaktion schwerwiegender und erfordert unverzüglich eine medizinische Behandlung.

- Sinusbradykardie (Herz schlägt langsamer als normal)

→ **Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal**, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen beobachten.

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen

(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bluttests können einen Anstieg der Leberenzyme zeigen, der sogenannten *Transaminasen*.
- Bluttests können zeigen, dass das Blut später gerinnt.

Häufige Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Hautausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Veklury aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

- **Vor Gebrauch** sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich.
- **Nach der Rekonstitution** sollte Veklury unverzüglich verdünnt werden.
- **Nach der Verdünnung** sollte Veklury unmittelbar verwendet werden. Falls erforderlich können Beutel mit der verdünnten Lösung für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur unter 25 °C oder bis zu 48 Stunden im Kühlschrank gelagert werden. Es sollten nicht mehr als 48 Stunden zwischen Verdünnung und Anwendung liegen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Veklury enthält

- **Der Wirkstoff** ist Remdesivir. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir.
- **Die sonstigen Bestandteile** sind: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Salzsäure und Natriumhydroxid.

Wie Veklury aussieht und Inhalt der Packung

Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein weißes, gebrochen weißes bis gelbes Pulver, das vor einer Anwendung durch intravenöse Infusion rekonstituiert und dann in isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden muss. Es wird in einer durchsichtigen Einmalglasdurchstechflasche geliefert.

Veklury ist in Umkartons erhältlich, die 1 Durchstechflasche enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.
Weitere Informationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Anweisungen für medizinisches Fachpersonal**Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Remdesivir**

Jede Einmaldurchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir als ein weißes bis gebrochen weißes bis gelbes Pulver zur Rekonstitution und Verdünnung.

Zusammenfassung der Behandlung

Veklury wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei:

- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Veklury sollte mittels intravenöser Infusion in einem Gesamtvolumen von 25 ml, 50 ml, 100 ml oder 250 ml isotonischer 0,9%-iger Natriumchloridlösung über 30 bis 120 Minuten gegeben werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber weniger als 40 kg)
Tag 1 (Einmalige Startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ab Tag 2 (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelle 2: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber weniger als 40 kg)
Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage.
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage , beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Täglich für 3 Tage , beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Nicht zutreffend.

Das Pulver muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und danach mit isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Die verdünnte Lösung ist unmittelbar zu verabreichen.

Bei allen Patienten müssen vor Beginn der Behandlung und, soweit dies klinisch angemessen ist, während der Behandlung täglich die Leberfunktions- und Nierenfunktionswerte und die Prothrombinzeit (PT) überprüft werden.

Den Patienten während und nach der Infusion auf Nebenwirkungen überwachen. Einzelheiten zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe weiter unten.

Rekonstitution des Pulvers

Das Pulver muss für jede Einmaldurchstechflasche unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert und dann verdünnt werden.

- 19 ml steriles Wasser für Injektionszwecke der Durchstechflasche hinzufügen unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe für jede Durchstechflasche. Dies ergibt eine Lösung von 5 mg/ml Remdesivir.
 - Die Durchstechflasche verwerfen, wenn das sterile Wasser für Injektionszwecke nicht durch ein Vakuum in die Durchstechflasche gezogen wird.
- Für die Rekonstitution von Remdesivir-Pulver nur **steriles Wasser** für Injektionszwecke verwenden
- Die Durchstechflasche unverzüglich für 30 Sekunden schütteln.

- Den Inhalt der Durchstechflasche für 2 bis 3 Minuten setzen lassen. Dies sollte eine klare Lösung ergeben.
- Wenn sich der Inhalt der Durchstechflasche nicht vollständig gelöst hat, die Durchstechflasche erneut für 30 Sekunden schütteln und sich den Inhalt für 2 bis 3 Minuten setzen lassen. Diesen Vorgang bei Bedarf wiederholen, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig gelöst hat.
- Die Durchstechflasche prüfen, um sicherzustellen, dass der Verschluss des Behältnisses keine Beschädigungen aufweist.
- Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.
- Nach der Rekonstitution unmittelbar verdünnen.

Verdünnung des Konzentrats mit isotonischer Natriumchloridlösung

Rekonstituiertes Veklury muss unter aseptischen Bedingungen mit einer isotonischen Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke verdünnt werden.

Anleitung zur Verdünnung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg

Mithilfe von Tabelle 3 kann bestimmt werden, wieviel isotonische Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.

Tabelle 3: Anleitung zur Verdünnung

Dosis	Zu verwendende Infusionsbeutelgröße	Aus dem Infusionsbeutel zu entnehmende und zu verwerfende Menge der isotonischen Natriumchloridlösung	Volumen von rekonstituiertem Veklury
200 mg (2 Durchstechflaschen)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 Durchstechflasche)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Hinweis: 100 ml sollten nur bei Patienten mit schwerer Flüssigkeitsbeschränkung angewendet werden.

- Das erforderliche Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung mit Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen. Siehe Tabelle 3.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Veklury unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Größe aus der Durchstechflasche entnehmen. Siehe Tabelle 3.
- Das rekonstituierte Veklury in den Infusionsbeutel überführen.
- Den Beutel behutsam 20 Mal umdrehen, um die Lösung im Beutel zu mischen. Nicht schütteln.
- Die verdünnte Lösung unmittelbar oder so bald wie möglich nach der Zubereitung verabreichen. Die verdünnte Lösung ist für 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) stabil.

Anleitung zur Verdünnung bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Gewicht von 3 kg bis unter 40 kg

- Das 100 mg/20 ml (5 mg/ml) Remdesivir-Konzentrat mit isotonischer Natriumchloridlösung auf eine feste Konzentration von 1,25 mg/ml weiter verdünnen.
- Das erforderliche Gesamtaufusionsvolumen der 1,25 mg/ml Remdesivir-Infusionslösung errechnet sich aus den pädiatrischen gewichtsbasierten Dosierungsschemata von 5 mg/kg für die Startdosis und 2,5 mg/kg für jede Erhaltungsdosis.
- Für die Dosierung bei pädiatrischen Patienten sollten kleine Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung (z. B. 25, 50 oder 100 ml) oder eine Spritze in der entsprechenden Größe verwendet werden. Die empfohlene Dosis wird als intravenöse Infusion mit einem von der Dosis abhängigen Gesamtvolumen verabreicht, um die Remdesivir-Zielkonzentration von 1,25 mg/ml zu erreichen.

- Für die Verabreichung von Mengen < 50 ml kann eine Spritze verwendet werden.

Anwendung der Infusion

- Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.
- Die verdünnte Lösung über 30 bis 120 Minuten mit der in Tabelle 4 oder 5 beschriebenen Infusionsrate anwenden.
- Nach Abschluss der Infusion mit mindestens 30 ml isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) durchspülen.
- Die verdünnte Lösung sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in derselben intravenösen Leitung gegeben werden. Die Kompatibilität von Veklury mit i.v. Lösungen und Arzneimitteln mit Ausnahme von isotonischer Natriumchloridlösung ist nicht bekannt.

Tabelle 4: Infusionsrate bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

Tabelle 5: Infusionsrate bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg und weniger als 40 kg

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a Die Infusionsrate kann je nach dem zu infundierenden Gesamtvolumen angepasst werden.

Beobachtung auf und Meldung von Nebenwirkungen

- Den Patienten während und nach der Infusion gemäß lokaler medizinischer Praxis auf Nebenwirkungen überwachen.
- Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

Sichere Lagerung von Veklury

- **Vor Gebrauch** sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich. Nach dem Verfalldatum, das auf den Durchstechflaschen/Umkartons hinter „verwendbar bis“ aufgeführt ist, nicht mehr verwenden.
- Veklury Pulver ist weiß bis gebrochen weiß bis gelb. Die Farbe wirkt sich nicht auf die Produktstabilität aus.
- **Nach der Rekonstitution** sollte Veklury unverzüglich verdünnt werden.
- **Nach der Verdünnung** sollte Veklury unmittelbar angewendet werden. Falls erforderlich können Beutel mit der verdünnten Lösung für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder bis zu 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Es sollten nicht mehr als 48 Stunden zwischen Verdünnung und Anwendung liegen.

Veklury Pulver oder rekonstituierte oder verdünnte Lösung, das/die nicht gebraucht wurde, nicht wiederverwenden oder aufbewahren.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im