

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Veklury 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg remdesivir.

Elk ml concentraat bevat 5 mg remdesivir.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 6 g natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze tot gele, geconcentreerde oplossing op waterbasis.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Veklury is geïndiceerd voor de behandeling van *coronavirus disease 2019* (COVID-19) bij volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar die minstens 40 kg wegen) met pneumonie die aanvullende zuurstof nodig hebben (zuurstoftoediening met lage of hoge flow of andere niet-invasieve beademing bij het begin van de behandeling) (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van remdesivir is voorbehouden aan zorgfaciliteiten waar patiënten nauwgezet kunnen worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De aanbevolen dosis remdesivir bij patiënten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg is:

- Dag 1 – één enkelvoudige oplaaddosis van 200 mg remdesivir toegediend via intraveneuze infusie.
- Vanaf dag 2 – 100 mg eenmaal daags toegediend via intraveneuze infusie.

De totale duur van de behandeling dient minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen te zijn.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar hoeft de dosis remdesivir niet te worden aangepast (zie rubriek 5.1 en 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir is niet geëvalueerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met eGFR  $\geq 30$  ml/min kregen voor de behandeling van COVID-19 remdesivir toegediend zonder dosisaanpassing. Remdesivir mag niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het is niet bekend of de dosis aangepast moet worden bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van remdesivir bij kinderen jonger dan 12 jaar en met een gewicht  $< 40$  kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Remdesivir is bestemd voor intraveneuze infusie na verdere verdunning.

Het mag niet worden toegediend als intramusculaire (i.m.) injectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

**Tabel 1: Aanbevolen infusiesnelheid – voor verdund remdesivir-concentraat voor oplossing voor infusie**

<b>Volume infuuszak</b>	<b>Infusietijd</b>	<b>Infusiesnelheid</b>
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheid met inbegrip van infusiegerelateerde en anafylactische reacties

Overgevoeligheidsreacties met inbegrip van infusiegerelateerde en anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens en na de toediening van remdesivir. Tekenen en symptomen kunnen bestaan uit hypotensie, hypertensie, tachycardie, bradycardie, hypoxie, koorts, dyspneu, piepende ademhaling, angio-oedeem, huiduitslag, misselijkheid, braken, zweten en rillen. Lagere infusiesnelheden, met een maximale infusietijd van 120 minuten, kunnen worden overwogen om deze tekenen en symptomen mogelijk te verhinderen. Als zich tekenen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie voordoen, dient de toediening van remdesivir onmiddellijk te worden gestaakt en dient passende behandeling te worden gestart.

##### Verhoogde transaminasen

In klinische studies met remdesivir zijn verhoogde transaminase-waarden waargenomen, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met COVID-19. De leverfunctie dient te worden bepaald bij alle patiënten voordat wordt gestart met remdesivir en dient te worden opgevolgd tijdens de behandeling ermee, zoals klinisch aangewezen. Er zijn geen klinische studies met remdesivir uitgevoerd bij

patiënten met een leverfunctiestoornis. Remdesivir mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis indien het potentiële voordeel groter is dan het potentiële risico.

- Remdesivir mag niet worden gestart bij patiënten met alanineaminotransferase (ALAT)  $\geq 5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde bij aanvang.
- Toediening van remdesivir dient te worden gestaakt bij patiënten waarbij:
  - ALAT  $\geq 5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde is tijdens behandeling met remdesivir. Remdesivir kan weer worden toegediend wanneer ALAT  $< 5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde is.
  - OF
  - ALAT-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van leverontsteking of een toename van geconjugeerde bilirubine, alkalische fosfatase of de INR (*international normalised ratio*) (zie rubriek 4.8 en 5.2).

### Nierfunctiestoornis

In dieronderzoek met ratten en apen werd ernstige nefrotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mechanisme van deze nefrotoxiciteit is nog niet helemaal duidelijk. Een relevantie voor mensen kan niet worden uitgesloten.

Bij alle patiënten moet vóór het starten met remdesivir en vervolgens zoals klinisch aangewezen gedurende de behandeling ermee, de eGFR worden bepaald. Remdesivir mag niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min.

### Hulpstoffen

Remdesivir bevat natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine dat via de nieren wordt uitgescheiden en zich ophoopt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wat mogelijk een negatief effect heeft op de nierfunctie. Remdesivir mag derhalve niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Risico van verminderde antivirale activiteit bij gelijktijdige toediening met chloroquine of hydroxychloroquine

Gelijktijdige toediening van remdesivir en chloroquinefosfaat of hydroxychloroquinesulfaat wordt niet aanbevolen op basis van *in vitro* gegevens die een antagonistisch effect van chloroquine op de intracellulaire metabole activering en antivirale activiteit van remdesivir aantonen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd met remdesivir. Momenteel is het totale potentieel voor interacties onbekend. Op de dagen dat remdesivir wordt toegediend, dienen de patiënten nauwlettend te worden geobserveerd. Als gevolg van het *in vitro* waargenomen antagonisme, wordt het gelijktijdige gebruik van remdesivir met chloroquinefosfaat of hydroxychloroquinesulfaat niet aanbevolen.

### Effecten van andere geneesmiddelen op remdesivir

*In vitro* is remdesivir een substraat voor plasma- en weefselesterasen, geneesmiddelmetaboliserende enzymen CYP2C8, CYP2D6 en CYP3A4 en een substraat voor organische aniontransporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) en P-glycoproteïne (P-gp)-transporteiwitten.

De mogelijke interactie van remdesivir met remmers/inductoren van de hydrolytische route (esterase) of CYP2C8, 2D6 of 3A4 is niet bestudeerd. Het risico van klinisch relevante interactie is niet bekend. Sterke remmers kunnen resulteren in verhoogde blootstelling aan remdesivir. Het gebruik van sterke inductoren (bijv. rifampicine) kan de plasmaconcentraties van remdesivir verlagen en wordt niet aanbevolen.

Van dexamethason is gemeld dat het een matige inductor van CYP3A en P-gp is. Inductie is dosisafhankelijk en treedt op na meerdere doses. Dexamethason zal waarschijnlijk geen klinisch significant effect hebben op remdesivir aangezien remdesivir een matig tot hoge hepatische extractieratio heeft en gebruikt wordt voor een kortdurende behandeling van COVID-19.

#### Effecten van remdesivir op andere geneesmiddelen

*In vitro* is remdesivir een remmer van CYP3A4, OATP1B1 en OATP1B3. De klinische relevantie van deze geneesmiddeleninteracties *in vitro* is niet vastgesteld. Remdesivir verhoogt mogelijk tijdelijk de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A of OATP1B1/1B3. Er zijn geen gegevens beschikbaar, doch gesuggereerd kan worden dat geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 of van OATP1B1/1B3, minstens 2 uur na remdesivir dienen te worden toegediend. Remdesivir induceerde CYP1A2 en mogelijk CYP3A *in vitro*. Gelijktijdige toediening van remdesivir met CYP1A2- of CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index kan leiden tot verlies van hun effectiviteit.

Dexamethason is een substraat van CYP3A4 en hoewel remdesivir CYP3A4 inhibeert, zal remdesivir door de snelle klaring ervan na i.v. toediening waarschijnlijk geen significant effect op de blootstelling aan dexamethason hebben.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van remdesivir bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Remdesivir mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de medische toestand van de vrouw behandeling met remdesivir vereist.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of remdesivir in de moedermelk wordt uitgescheiden, of wat de effecten van remdesivir zijn op een zuigeling die borstvoeding krijgt of op de melkproductie.

In dieronderzoek werd de nucleosideanaloge metaboliet GS-441524 waargenomen in het bloed van jonge ratten van zogende moeders die remdesivir kregen toegediend. De excretie van remdesivir en/of metabolieten in de moedermelk van zogende dieren kan derhalve worden aangenomen.

Vanwege de mogelijke virale transmissie naar SARS-CoV-2-negatieve kinderen en de bijwerkingen van het geneesmiddel bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met remdesivir moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van remdesivir op de vruchtbaarheid van mensen. Bij mannelijke ratten was er geen effect op de paring of vruchtbaarheid bij behandeling met remdesivir. Bij vrouwelijke ratten werd er echter een verstoorde vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). De relevantie voor mensen is niet bekend.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Van remdesivir wordt voorspeld dat het geen of een verwaarloosbare invloed heeft op deze vermogens.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerking bij gezonde vrijwilligers is een verhoging van transaminasen (14%). De vaakst voorkomende bijwerking bij patiënten met COVID-19 is misselijkheid (4%).

##### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 2 hieronder zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm**

Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden	overgevoeligheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak	verhoogde transaminasen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	huiduitslag
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Zelden	infusiegerelateerde reactie

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

###### *Verhoogde transaminasen*

In studies met gezonde vrijwilligers waren de verhogingen in ALAT, aspartaataminotransferase (ASAT) of allebei bij proefpersonen die remdesivir kregen, van graad 1 (10%) of graad 2 (4%). In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met COVID-19-patiënten (NIAID ACTT-1), bedroeg de incidentie van niet-ernstige bijwerkingen van graad  $\geq 3$  van verhoogde aminotransferasewaarden inclusief ALAT, ASAT of allebei, 4% bij patiënten die remdesivir kregen vergeleken met 6% bij patiënten die placebo kregen. In een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek GS-US-540-5773) bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19 die remdesivir kregen gedurende 5 (n=200) of 10 dagen (n=197), werden verhoogde laboratoriumwaarden in ASAT en ALAT van eender welke graad ( $\geq 1,25$  x de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]) gemeld bij respectievelijk 40% en 42% van de patiënten die remdesivir kregen. Verhoogde laboratoriumwaarden van graad  $\geq 3$  ( $\geq 5,0$  x ULN) in zowel ASAT als ALAT kwamen voor bij 7% van de patiënten die remdesivir kregen. In een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek GS-US-540-5774) bij gehospitaliseerde patiënten met matige COVID-19 die remdesivir kregen gedurende 5 (n=191) of 10 dagen (n=193) vergeleken met de standaardbehandeling (n=200), werden verhoogde laboratoriumwaarden in ASAT en ALAT van eender welke graad gemeld bij respectievelijk 32% en 33% van de patiënten die remdesivir kregen en bij respectievelijk 33% en 39% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen. Verhoogde laboratoriumwaarden van graad  $\geq 3$  in ASAT en ALAT kwamen voor bij respectievelijk 2% en 3% van de patiënten die remdesivir kregen en bij respectievelijk 6% en 7% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

De behandeling van een overdosering van remdesivir moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het monitoren van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Er is geen specifiek antidotum dat kan worden gebruikt bij overdosering van remdesivir.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacologische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, andere antivirale middelen, ATC-code: nog niet toegewezen

#### Werkingsmechanisme

Remdesivir is een adenosinenucleotide-prodrug die binnen gastheercellen wordt gemetaboliseerd tot een farmacologisch actieve nucleosidetrifosfaatmetaboliet. Remdesivirtrifosfaat fungeert als een analoog van adenosinetrifosfaat (ATP) en concurreert met het natuurlijke ATP-substraat om te worden ingebouwd in nieuwe RNA-ketens door de SARS-CoV-2-RNA-afhankelijke RNA-polymerase, wat resulteert in een vertraagde ketenterminatie tijdens replicatie van het virale RNA.

#### Antivirale activiteit

Remdesivir vertoonde *in vitro* activiteit tegen een klinisch isolaat van SARS-CoV-2 in primaire menselijke luchtwegepitheelcellen met een  $EC_{50}$  (50% effectieve concentratie) van 9,9 nM na een behandeling van 48 uur. De  $EC_{50}$ -waarden van remdesivir tegen SARS-CoV-2 in Vero-cellen waren 137 nM en 750 nM na behandeling van respectievelijk 24 en 48 uur. De antivirale activiteit van remdesivir werd geantagoneerd door chloroquinefosfaat op een dosisafhankelijke manier wanneer de twee geneesmiddelen gecombineerd werden bij klinisch relevante concentraties in HEP-2-cellen die geïnfecteerd waren met respiratoir syncytieel virus (RSV). Hogere  $EC_{50}$ -waarden van remdesivir werden waargenomen met verhoogde concentraties van chloroquinefosfaat. Toenemende concentraties van chloroquinefosfaat verminderden de vorming van remdesivirtrifosfaat in normale humane bronchiale epitheelcellen.

#### Resistentie

Profileren van resistentie tegen remdesivir in celcultuur met behulp van het murine hepatitisvirus, een CoV bij knaagdieren, identificeerde 2 substituties (F476L en V553L) in het virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase bij geconserveerde residuen van CoV's, wat resulteerde in een 5,6-voudig verminderde gevoeligheid voor remdesivir. De introductie van de corresponderende substituties (F480L en V557L) in SARS-CoV resulteerde in een 6-voudig verminderde gevoeligheid voor remdesivir-celcultuur en onderdrukte SARS-CoV-pathogenese in een muismodel.

Tot op heden is de ontwikkeling van SARS-CoV-2-resistentie in celcultuur tegen remdesivir niet beoordeeld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de ontwikkeling van SARS-CoV-2-resistentie tegen remdesivir.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Klinisch onderzoek bij patiënten met COVID-19*

#### NIAID ACTT-1-onderzoek (CO-US-540-5776)

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek evalueerde een eenmalige toediening van 200 mg remdesivir op dag 1 gevolgd door dagelijkse eenmalige toediening van 100 mg remdesivir gedurende maximaal 9 dagen (voor een in totaal 10-daagse behandeling met intraveneuze toediening) aan gehospitaliseerde volwassen patiënten met COVID-19 met een aandoening van de onderste luchtwegen. Aan het onderzoek namen 1063 gehospitaliseerde patiënten deel: 120 patiënten (11,3%) met milde/matige ziekte (gedefinieerd door SpO<sub>2</sub> >94% en ademfrequentie <24 ademhalingen/min zonder aanvullende zuurstof) en 943 patiënten (88,7%) met ernstige ziekte (gedefinieerd door SpO<sub>2</sub> ≤94% bij kamerlucht, of ademfrequentie ≥24 ademhalingen/min en aanvullende zuurstof of beademing nodig). Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd, gestratificeerd naar ernst van de aandoening op het moment van de inclusie, naar toediening van remdesivir (n=541) of een placebo (n=522), plus standaardbehandeling.

Bij aanvang was de gemiddelde leeftijd 59 jaar en 36% van de patiënten was 65 of ouder. Vierenzestig procent was mannelijk, 53% was blank, 21% was zwart, 13% was Aziatisch. De meest voorkomende comorbiditeiten waren hypertensie (49,6%), obesitas (37,0%), diabetes mellitus type 2 (29,7%) en coronaire hartziekte (11,6%).

Ongeveer 33% (180/541) van de patiënten kreeg een 10-daagse behandelingskuur met remdesivir.

Het primaire klinische eindpunt was de tijd die nodig is om te herstellen, binnen 28 dagen na randomisatie, gedefinieerd als ontslag uit het ziekenhuis (met of zonder activiteitsbeperkingen en met of zonder zuurstofvereisten thuis) of verblijf in het ziekenhuis zonder aanvullende zuurstof en zonder continue medische zorg. In een analyse uitgevoerd nadat alle patiënten gedurende maximaal 14 dagen werden opgevolgd, was de mediane hersteltijd bij de algemene populatie 11 dagen in de remdesivir-groep vergeleken met 15 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,32 [95%-BI: 1,12 tot 1,55], p <0,001). De uitkomst verschilde duidelijk tussen de twee strata. In het stratum met ernstige ziekte bedroeg de hersteltijd 12 dagen in de remdesivir-groep en 18 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,37 [95%-BI: 1,15 tot 1,63]; tabel 3). Voor het stratum met milde/matige ziekte verschilde de hersteltijd niet tussen de twee groepen (5 dagen voor zowel de remdesivir- als placebogroep).

**Tabel 3: Hersteluitkomsten in het stratum met ernstige ziekte uit NIAID ACTT-1**

	Remdesivir (N=476)	Placebo (N=464)
<b>Dagen tot herstel</b>		
Aantal herstelde patiënten	282	227
Mediaan (95%-BI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Hersteltijd-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	1,37 (1,15; 1,63)	

a Hersteltijd-ratio berekend met het gestratificeerd Cox-model. Hersteltijd-ratio's >1 geven een voordeel voor remdesivir aan

Er was geen verschil in effectiviteit bij patiënten die werden gerandomiseerd in de eerste 10 dagen na aanvang van de symptomen in vergelijking met patiënten met symptomen gedurende meer dan 10 dagen.

Het klinisch voordeel van remdesivir kwam het duidelijkst tot uiting bij patiënten die zuurstof toegediend kregen, maar niet werden beademd, op dag 1 (hersteltijd-ratio 1,47 [95%-BI: 1,17 tot 1,84]). Voor patiënten die mechanische beademing of ECMO kregen op dag 1 werd er geen verschil waargenomen wat betreft de hersteltijd tussen de behandelingsgroepen (0,95 [95%-BI: 0,64 tot 1,42]).

De 29-daagse mortaliteit in de totale populatie was 11,6% voor de remdesivir-groep vs. 15,4% voor de placebogroep (hazardratio, 0,73; [95%-BI 0,52 tot 1,03]; p=0,07). In tabel 4 wordt een post-hoc analyse van 29-daagse mortaliteit per ordinale schaal weergegeven.



**Tabel 4: 29-daagse mortaliteituitkomsten per ordinale schaal<sup>a</sup> bij aanvang—  
NIAID ACTT-1-onderzoek**

	Ordinale score bij aanvang			
	5		6	
	Low-flow zuurstof vereist		High-flow zuurstof of niet-invasieve mechanische beademing vereist	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
<b>29-daagse mortaliteit</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Hazard-ratio<sup>b</sup> (95%-BI)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

ECMO = Extracorporele membraanoxygenatie

a Geen vooraf gespecificeerde analyse.

b Hazardratio's voor subgroepen met ordinale score bij aanvang zijn op basis van niet-gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-modellen.

### QT

Huidige niet-klinische en klinische gegevens duiden niet op een risico van QT-verlenging, maar QT-verlenging werd niet volledig beoordeeld bij mensen.

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

### Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met remdesivir in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van remdesivir zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten met COVID-19.

### Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van remdesivir en de belangrijkste circulerende metabooliet GS-441524 zijn onderzocht bij gezonde volwassen proefpersonen. Na intraveneuze toediening van een dosis remdesivir voor volwassenen, werd een piek-plasmaconcentratie waargenomen aan het einde van de infusie, ongeacht het dosisniveau, die vervolgens snel afnam met een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Piek-plasmaconcentraties van GS-441524 werden 1,5 tot 2,0 uur na start van de 30 minuten durende infusie bereikt.

### Distributie

Remdesivir wordt voor ongeveer 88% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Eiwitbinding van GS-441524 was laag (2% gebonden) in humaan plasma. Na een eenmalige dosis van 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivir aan gezonde proefpersonen was 15 minuten na de start van de infusie de bloed/plasma-ratio van <sup>14</sup>C-radioactiviteit ongeveer 0,68 en nam in de loop van de tijd toe tot een ratio van 1,0 na 5 uur. Dit geeft aan dat remdesivir en de metaboolieten verschillend worden gedistribueerd over plasma of cellulaire bloedcomponenten.

### Biotransformatie

Remdesivir wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot het farmacologisch actieve nucleosideanaloge trifosfaat GS-443902 (intracellulair gevormd). De metabolische activeringsroute verloopt via

hydrolyse door esterasen, wat leidt tot de vorming van de intermediaire metaboliet, GS-704277. Bij splitsing van fosforamidaat gevolgd door fosforylering ontstaat het actieve trifosfaat, GS-443902. Defosforylering van alle gefosforyleerde metabolieten kan leiden tot de vorming van de nucleosidemetaboliet GS-441524, die zelf niet efficiënt opnieuw wordt gefosforyleerd. Het humane massabalansonderzoek duidt eveneens op de aanwezigheid van een momenteel niet-gedefinieerde majeure metaboliet (M27) in plasma.

### Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis 150 mg i.v. van [<sup>14</sup>C]-remdesivir was de gemiddelde totale recovery van de dosis 92%, bestaande uit ongeveer 74% en 18% recovery in respectievelijk urine en feces. Het grootste deel van de teruggevonden dosis remdesivir in urine was GS-441524 (49%), terwijl 10% werd teruggevonden als remdesivir. Deze gegevens tonen aan dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-441524. De mediane terminale halfwaardetijd van remdesivir en GS-441524 was respectievelijk ca. 1 en 27 uur.

### Andere speciale populaties

#### *Geslacht, ras en leeftijd*

Farmacokinetische verschillen voor geslacht, ras en leeftijd zijn niet onderzocht.

#### *Pediatrie patiënten*

Bij pediatrie patiënten is de farmacokinetiek niet onderzocht.

#### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir en GS-441524 bij nierfunctiestoornissen is niet onderzocht. Remdesivir wordt niet in substantiële mate ongewijzigd uitgescheiden via de urine, maar de belangrijkste metaboliet ervan, GS-441524, wordt door de nieren uitgescheiden en de concentraties metabolieten in plasma kunnen theoretisch gezien toenemen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De hulpstof natriumsulfobutyletherbeta-cyclodextrine wordt via de nieren uitgescheiden en hoopt zich op bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Veklury mag niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR <30 ml/min.

#### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir en GS-441524 bij leverfunctiestoornissen is niet onderzocht. De rol van de lever in het metabolisme van remdesivir is niet bekend.

#### *Interacties*

De mogelijke interactie van remdesivir als slachtoffer werd niet bestudeerd met betrekking tot de inhibitie van de hydrolytische route (esterase). Het risico van klinisch relevante interactie is niet bekend.

Remdesivir inhibeerde CYP3A4 *in vitro* (zie rubriek 4.5). Bij fysiologisch relevante concentraties (steady state) vond er geen *in vitro* inhibitie plaats door remdesivir of zijn metabolieten GS-441524 en GS-704277 van CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2D6. Remdesivir kan echter CYP2B6, 2C8, 2C9 en 2D6 tijdelijk remmen op de eerste dag van toediening. De klinische relevantie van deze inhibitie werd niet bestudeerd. Het potentieel voor tijdsafhankelijke inhibitie van CYP450-enzymen bij remdesivir werd niet bestudeerd.

Remdesivir induceerde CYP1A2 en mogelijk CYP3A4, maar niet CYP2B6 *in vitro* (zie rubriek 4.5).

*In vitro* gegevens duiden niet op klinisch relevante inhibitie van UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 of 2B7 door remdesivir of de metabolieten ervan, GS-441524 en GS-704277.

Remdesivir inhibeerde OATP1B1 en OATP1B3 *in vitro* (zie rubriek 4.5). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor inhibitie van OAT1, OAT3 of OCT2 door remdesivir.

Bij fysiologisch relevante concentraties zorgden remdesivir en zijn metabolieten niet voor inhibitie van P-gp en BCRP *in vitro*.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### *Toxicologie*

Na intraveneuze toediening (langzame bolus) van remdesivir aan resusapen en ratten, trad na kortdurende behandelingen ernstige renale toxiciteit op. Toediening bij mannelijke resusapen in doseringen van 5, 10 en 20 mg/kg/dag gedurende 7 dagen resulteerde, bij alle dosisniveaus, in een toename van de gemiddelde ureumstikstof en een toename van gemiddelde creatinine, renale tubulaire atrofie en basofilie en bezinksel, en in een ongeplande dood van één dier bij een dosisniveau van 20 mg/kg/dag. Bij ratten leverden doseringen van >3 mg/kg/dag gedurende maximaal 4 weken resultaten op die wezen op nierschade en/of nierfunctiestoornis. Systemische blootstelling (AUC) van de belangrijkste circulerende metaboliet van remdesivir (GS-441524) kwam overeen met 0,1 maal (apen bij 5 mg/kg/dag) en 0,3 maal (ratten bij 3 mg/kg/dag) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis voor mensen (RHD, *recommended human dose*). Er werd aangetoond dat een niet-geïdentificeerde majeure metaboliet (M27) aanwezig was in humaan plasma (zie rubriek 5.2). De blootstelling van M27 in resusapen en ratten is niet bekend. Dieronderzoek informeert derhalve mogelijk niet over mogelijke risico's die verwant zijn aan deze metaboliet.

#### *Carcinogenese*

Langdurig dieronderzoek om de carcinogene werking van remdesivir te beoordelen, werd niet uitgevoerd.

#### *Mutagenese*

Remdesivir was niet genotoxisch in een testreeks, inclusief bacteriële mutageniciteit, chromosoomaberratie met gebruik van humane perifere bloedlymfocyten, en *in-vivo* micronucleus-tests bij ratten.

#### *Reproductietoxiciteit*

Bij vrouwelijke ratten werden een vermindering van de corpora lutea, het aantal innestelingsplaatsen en levensvatbare embryo's waargenomen bij een dagelijkse intraveneuze toediening remdesivir in een systemisch toxische dosis (10 mg/kg/dag) 14 dagen voor paring en tijdens de conceptie; blootstelling aan de belangrijkste circulerende metaboliet (GS-441524) was 1,3 maal de blootstelling bij mensen bij de RHD. Er werden bij dit dosisniveau geen effecten waargenomen op de vrouwelijke reproductieve prestatie (paring, vruchtbaarheid en conceptie).

Bij ratten en konijnen toonde remdesivir geen negatief effect op de embryofoetale ontwikkeling bij toediening aan zwangere dieren met systemische blootstellingen (AUC) aan de belangrijkste circulerende metaboliet van remdesivir (GS-441524) die overeenkomen met maximaal 4 keer de blootstelling bij mensen bij de RHD.

Bij ratten en konijnen waren er geen negatieve effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling bij systemische blootstellingen (AUC) aan de belangrijkste circulerende metaboliet van remdesivir (GS-441524) die overeenkomen met de blootstelling bij mensen bij de RHD.

Het is niet bekend of het actieve nucleosideanaloge trifosfaat GS-443902 en de niet-gedefinieerde humane metaboliet M27 worden gevormd bij ratten en konijnen. De reproductietoxiciteitsonderzoeken informeren derhalve mogelijk niet over mogelijke risico's gerelateerd aan deze metabolieten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine  
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met andere geneesmiddelen in dezelfde specifieke lijn behalve de geneesmiddelen die zijn vermeld in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacons

1 jaar

#### Verdunde oplossing voor infusie

Bewaar verdunde remdesivir-oplossing voor infusie maximaal 4 uur bij een temperatuur beneden 25°C of maximaal 24 uur in de koelkast of (2°C tot 8°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van doorzichtig type I-glas, een afsluitdop van elastomeer en een aluminium verzegeling met een flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Bereid de oplossing voor infusie onder aseptische omstandigheden en op dezelfde dag als de toediening. Voor zover de oplossing en verpakking dat toelaten, dient remdesivir vóór de toediening visueel te worden onderzocht op deeltjes en verkleuring. Als een van beide zichtbaar is, dan moet de oplossing worden weggegooid en een nieuwe oplossing worden bereid.

Remdesivir moet worden verdund in een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) vóór toediening via intraveneuze infusie gedurende 30 tot 120 minuten.

#### Bereiding van remdesivir-oplossing voor infusie

##### *Verdunning*

Onbedoelde microbiële besmetting moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Aangezien er geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel in dit product aanwezig is, moeten aseptische technieken worden gebruikt bij de bereiding van de uiteindelijke parenterale oplossing. Het wordt altijd aanbevolen om, indien mogelijk, intraveneuze geneesmiddelen onmiddellijk na bereiding toe te dienen.

Haal het vereiste aantal injectieflacons voor eenmalig gebruik uit het magazijn. Voor elke injectieflacon geldt:

- Laat opwarmen tot kamertemperatuur (20°C tot 25°C).

- Controleer de injectieflacon om er zeker van te zijn dat de afsluitdop niet is beschadigd en het concentraat voor oplossing voor infusie geen deeltjes bevat.
- Gebruik tabel 5 om het juiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

**Tabel 5: Aanbevolen verdunningsinstructies – remdesivir-concentraat voor oplossing voor infusie**

Remdesivir-dosis	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) benodigd volume infuuszak	Volume dat moet worden opgezogen en verwijderd uit een infuuszak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)	Benodigde volume remdesivir
200 mg (2 injectieflacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injectieflacon)		20 ml	20 ml

- Zuig het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml op en verwijder dat uit de zak, zie tabel 5, met behulp van de juiste maat spuit en naald.
- Zuig het benodigde volume remdesivir-concentraat voor oplossing voor infusie op uit de remdesivir-injectieflacon met behulp van de juiste maat spuit, zie tabel 5.
  - Trek de zuigerstang van de spuit terug om de spuit met ongeveer 10 ml lucht te vullen.
  - Injecteer de lucht in de remdesivir-injectieflacon boven het niveau van de oplossing.
  - Keer de injectieflacon om en trek de benodigde hoeveelheid remdesivir-concentraat voor oplossing voor infusie in de spuit. De laatste 5 ml oplossing vereist meer kracht om op te trekken.
- Gooi alle ongebruikte oplossing die in de remdesivir-injectieflacon is achtergebleven weg.
- Breng het benodigde volume remdesivir-concentraat voor oplossing voor infusie over in de infuuszak.
- Keer de zak voorzichtig 20 keer om, om de inhoud goed te mengen. Niet schudden.
- De bereide verdunde infusieoplossing is 4 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of 24 uur in de koelkast bij 2°C tot 8°C.

Spoel na voltooiing van de infusie door met minstens 30 ml natriumchloride 9 mg/ml.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1459/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 juli 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Veklury 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg remdesivir. Na reconstitutie bevat elke injectieflacon een oplossing van 5 mg/ml remdesivir.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 3 g natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat)  
Wit tot gebroken wit tot geel poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Veklury is geïndiceerd voor de behandeling van *coronavirus disease 2019* (COVID-19) bij volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar die minstens 40 kg wegen) met pneumonie die aanvullende zuurstof nodig hebben (zuurstoftoediening met lage of hoge flow of andere niet-invasieve beademing bij het begin van de behandeling) (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van remdesivir is voorbehouden aan zorgfaciliteiten waar patiënten nauwgezet kunnen worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De aanbevolen dosis remdesivir bij patiënten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg is:

- Dag 1 – één enkelvoudige oplaaddosis van 200 mg remdesivir toegediend via intraveneuze infusie.
- Vanaf dag 2 – 100 mg eenmaal daags toegediend via intraveneuze infusie.

De totale duur van de behandeling dient minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen te zijn.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar hoeft de dosis remdesivir niet te worden aangepast (zie rubriek 5.1 en 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir is niet geëvalueerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met eGFR  $\geq 30$  ml/min kregen voor de behandeling van COVID-19 remdesivir toegediend zonder dosisaanpassing. Remdesivir mag niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het is niet bekend of de dosis aangepast moet worden bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van remdesivir bij kinderen jonger dan 12 jaar en met een gewicht  $< 40$  kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Remdesivir is bestemd voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdere verdunning.

Het mag niet worden toegediend als intramusculaire (i.m.) injectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

**Tabel 1: Aanbevolen infusiesnelheid – voor gereconstitueerd en verdund remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie**

Volume infuuszak	Infusietijd	Infusiesnelheid
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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheid met inbegrip van infusiegerelateerde en anafylactische reacties

Overgevoeligheidsreacties met inbegrip van infusiegerelateerde en anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens en na de toediening van remdesivir. Tekenen en symptomen kunnen bestaan uit hypotensie, hypertensie, tachycardie, bradycardie, hypoxie, koorts, dyspneu, piepende ademhaling, angio-oedeem, huiduitslag, misselijkheid, braken, zweten en rillen. Lagere infusiesnelheden, met een maximale infusietijd van 120 minuten, kunnen worden overwogen om deze tekenen en symptomen mogelijk te verhinderen. Als zich tekenen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie voordoen, dient de toediening van remdesivir onmiddellijk te worden gestaakt en dient passende behandeling te worden gestart.



## Verhoogde transaminasen

In klinische studies met remdesivir zijn verhoogde transaminase-waarden waargenomen, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met COVID-19. De leverfunctie dient te worden bepaald bij alle patiënten voordat wordt gestart met remdesivir en dient te worden opgevolgd tijdens de behandeling ermee, zoals klinisch aangewezen. Er zijn geen klinische studies met remdesivir uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Remdesivir mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis indien het potentiële voordeel groter is dan het potentiële risico.

- Remdesivir mag niet worden gestart bij patiënten met alanineaminotransferase (ALAT)  $\geq 5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde bij aanvang.
- Toediening van remdesivir dient te worden gestaakt bij patiënten waarbij:
  - ALAT  $\geq 5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde is tijdens behandeling met remdesivir. Remdesivir kan weer worden toegediend wanneer ALAT  $< 5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde is.
  - OF
  - ALAT-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van leverontsteking of een toename van geconjugeerde bilirubine, alkalische fosfatase of de INR (*international normalised ratio*) (zie rubriek 4.8 en 5.2).

## Nierfunctiestoornis

In dieronderzoek met ratten en apen werd ernstige nefrotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mechanisme van deze nefrotoxiciteit is nog niet helemaal duidelijk. Een relevantie voor mensen kan niet worden uitgesloten.

Bij alle patiënten moet vóór het starten met remdesivir en vervolgens zoals klinisch aangewezen gedurende de behandeling ermee, de eGFR worden bepaald. Remdesivir mag niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min.

## Hulpstoffen

Remdesivir bevat natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine dat via de nieren wordt uitgescheiden en zich ophoopt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wat mogelijk een negatief effect heeft op de nierfunctie. Remdesivir mag derhalve niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2).

## Risico van verminderde antivirale activiteit bij gelijktijdige toediening met chloroquine of hydroxychloroquine

Gelijktijdige toediening van remdesivir en chloroquinefosfaat of hydroxychloroquinesulfaat wordt niet aanbevolen op basis van *in vitro* gegevens die een antagonistisch effect van chloroquine op de intracellulaire metabole activering en antivirale activiteit van remdesivir aantonen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd met remdesivir. Momenteel is het totale potentieel voor interacties onbekend. Op de dagen dat remdesivir wordt toegediend, dienen de patiënten nauwlettend te worden geobserveerd. Als gevolg van het *in vitro* waargenomen antagonisme, wordt het gelijktijdige gebruik van remdesivir met chloroquinefosfaat of hydroxychloroquinesulfaat niet aanbevolen.

#### Effecten van andere geneesmiddelen op remdesivir

*In vitro* is remdesivir een substraat voor plasma - en weefselesterasen, geneesmiddelmetaboliserende enzymen CYP2C8, CYP2D6 en CYP3A4 en een substraat voor organische anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) en P-glycoproteïne (P-gp)-transporteiwitten.

De mogelijke interactie van remdesivir met remmers/inductoren van de hydrolytische route (esterase) of CYP2C8, 2D6 of 3A4 is niet bestudeerd. Het risico van klinisch relevante interactie is niet bekend. Sterke remmers kunnen resulteren in verhoogde blootstelling aan remdesivir. Het gebruik van sterke inductoren (bijv. rifampicine) kan de plasmaconcentraties van remdesivir verlagen en wordt niet aanbevolen.

Van dexamethason is gemeld dat het een matige inductor van CYP3A en P-gp is. Inductie is dosisafhankelijk en treedt op na meerdere doses. Dexamethason zal waarschijnlijk geen klinisch significant effect hebben op remdesivir aangezien remdesivir een matig tot hoge hepatische extractieratio heeft en gebruikt wordt voor een kortdurende behandeling van COVID-19.

#### Effecten van remdesivir op andere geneesmiddelen

*In vitro* is remdesivir een remmer van CYP3A4, OATP1B1 en OATP1B3. De klinische relevantie van deze geneesmiddeleninteracties *in vitro* is niet vastgesteld. Remdesivir verhoogt mogelijk tijdelijk de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A of OATP1B1/1B3. Er zijn geen gegevens beschikbaar, doch gesuggereerd kan worden dat geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 of van OATP1B1/1B3, minstens 2 uur na remdesivir dienen te worden toegediend. Remdesivir induceerde CYP1A2 en mogelijk CYP3A *in vitro*. Gelijktijdige toediening van remdesivir met CYP1A2- of CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index kan leiden tot verlies van hun effectiviteit.

Dexamethason is een substraat van CYP3A4 en hoewel remdesivir CYP3A4 inhibeert, zal remdesivir door de snelle klaring ervan na i.v. toediening waarschijnlijk geen significant effect op de blootstelling aan dexamethason hebben.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van remdesivir bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Remdesivir mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de medische toestand van de vrouw behandeling met remdesivir vereist.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of remdesivir in de moedermelk wordt uitgescheiden, of wat de effecten van remdesivir zijn op een zuigeling die borstvoeding krijgt of op de melkproductie.

In dieronderzoek werd de nucleosideanaloge metaboliet GS-441524 waargenomen in het bloed van jonge ratten van zogende moeders die remdesivir kregen toegediend. De excretie van remdesivir en/of metabolieten in de moedermelk van zogende dieren kan derhalve worden aangenomen.

Vanwege de mogelijke virale transmissie naar SARS-CoV-2-negatieve kinderen en de bijwerkingen van het geneesmiddel bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met remdesivir moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van remdesivir op de vruchtbaarheid van mensen. Bij mannelijke ratten was er geen effect op de paring of vruchtbaarheid bij behandeling met remdesivir. Bij vrouwelijke ratten werd er echter een verstoorde vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). De relevantie voor mensen is niet bekend.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Van remdesivir wordt voorspeld dat het geen of een verwaarloosbare invloed heeft op deze vermogens.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerking bij gezonde vrijwilligers is een verhoging van transaminasen (14%). De vaakst voorkomende bijwerking bij patiënten met COVID-19 is misselijkheid (4%).

#### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 2 hieronder zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zelden	overgevoeligheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak	verhoogde transaminasen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	huiduitslag
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Zelden	infusiegerelateerde reactie

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Verhoogde transaminasen*

In studies met gezonde vrijwilligers waren de verhogingen in ALAT, aspartaataminotransferase (ASAT) of allebei bij proefpersonen die remdesivir kregen, van graad 1 (10%) of graad 2 (4%). In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met COVID-19-patiënten (NIAID ACTT-1), bedroeg de incidentie van niet-ernstige bijwerkingen van graad  $\geq 3$  van verhoogde aminotransferasewaarden inclusief ALAT, ASAT of allebei, 4% bij patiënten die remdesivir kregen vergeleken met 6% bij patiënten die placebo kregen. In een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek GS-US-540-5773) bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19 die remdesivir kregen gedurende 5 (n=200) of 10 dagen (n=197), werden verhoogde laboratoriumwaarden in ASAT en ALAT van eender welke graad ( $\geq 1,25$  x de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]) gemeld bij respectievelijk 40% en 42% van de patiënten die remdesivir kregen. Verhoogde laboratoriumwaarden van graad  $\geq 3$  ( $\geq 5,0$  x ULN) in zowel ASAT als ALAT kwamen voor bij 7% van de patiënten die remdesivir kregen. In een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek GS-US-540-5774) bij gehospitaliseerde patiënten met matige COVID-19 die

remdesivir kregen gedurende 5 (n=191) of 10 dagen (n=193) vergeleken met de standaardbehandeling (n=200), werden verhoogde laboratoriumwaarden in ASAT en ALAT van eender welke graad gemeld bij respectievelijk 32% en 33% van de patiënten die remdesivir kregen en bij respectievelijk 33% en 39% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen. Verhoogde laboratoriumwaarden van graad  $\geq 3$  in ASAT en ALAT kwamen voor bij respectievelijk 2% en 3% van de patiënten die remdesivir kregen en bij respectievelijk 6% en 7% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

De behandeling van een overdosering van remdesivir moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het monitoren van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Er is geen specifiek antidotum dat kan worden gebruikt bij overdosering van remdesivir.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacologische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, andere antivirale middelen, ATC-code: **nog niet toegewezen**

#### Werkingsmechanisme

Remdesivir is een adenosinenucleotide-prodrug die binnen gastheercellen wordt gemetaboliseerd tot een farmacologisch actieve nucleosidetrifosfaatmetaboliet. Remdesivirtrifosfaat fungeert als een analoog van adenosinetrifosfaat (ATP) en concurreert met het natuurlijke ATP-substraat om te worden ingebouwd in nieuwe RNA-ketens door de SARS-CoV-2-RNA-afhankelijke RNA-polymerase, wat resulteert in een vertraagde ketenterminatie tijdens replicatie van het virale RNA.

#### Antivirale activiteit

Remdesivir vertoonde *in vitro* activiteit tegen een klinisch isolaat van SARS-CoV-2 in primaire menselijke luchtwegepitheelcellen met een  $EC_{50}$  (50% effectieve concentratie) van 9,9 nM na een behandeling van 48 uur. De  $EC_{50}$ -waarden van remdesivir tegen SARS-CoV-2 in Vero-cellen waren 137 nM en 750 nM na behandeling van respectievelijk 24 en 48 uur. De antivirale activiteit van remdesivir werd geantagoneerd door chloroquinefosfaat op een dosisafhankelijke manier wanneer de twee geneesmiddelen gecoïncubeerd werden bij klinisch relevante concentraties in HEP-2-cellen die geïnfecteerd waren met respiratoir syncytieel virus (RSV). Hogere  $EC_{50}$ -waarden van remdesivir werden waargenomen met verhoogde concentraties van chloroquinefosfaat. Toenemende concentraties van chloroquinefosfaat verminderden de vorming van remdesivirtrifosfaat in normale humane bronchiale epitheelcellen.

#### Resistentie

Profilering van resistentie tegen remdesivir in celcultuur met behulp van het muriene hepatitisvirus, een CoV bij knaagdieren, identificeerde 2 substituties (F476L en V553L) in het virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase bij geconserveerde residuen van CoV's, wat resulteerde in een 5,6-voudig verminderde gevoeligheid voor remdesivir. De introductie van de corresponderende substituties (F480L en V557L) in SARS-CoV resulteerde in een 6-voudig verminderde gevoeligheid voor remdesivir-celcultuur en onderdrukte SARS-CoV-pathogenese in een muismodel.

Tot op heden is de ontwikkeling van SARS-CoV-2-resistentie in celcultuur tegen remdesivir niet beoordeeld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de ontwikkeling van SARS-CoV-2-resistentie tegen remdesivir.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Klinisch onderzoek bij patiënten met COVID-19*

#### NIAID ACTT-1-onderzoek (CO-US-540-5776)

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek evalueerde een eenmalige toediening van 200 mg remdesivir op dag 1 gevolgd door dagelijkse eenmalige toediening van 100 mg remdesivir gedurende maximaal 9 dagen (voor een in totaal 10-daagse behandeling met intraveneuze toediening) aan gehospitaliseerde volwassen patiënten met COVID-19 met een aandoening van de onderste luchtwegen. Aan het onderzoek namen 1063 gehospitaliseerde patiënten deel: 120 patiënten (11,3%) met milde/matige ziekte (gedefinieerd door SpO<sub>2</sub> >94% en ademfrequentie <24 ademhalingen/min zonder aanvullende zuurstof) en 943 patiënten (88,7%) met ernstige ziekte (gedefinieerd door SpO<sub>2</sub> ≤94% bij kamerlucht, of ademfrequentie ≥24 ademhalingen/min en aanvullende zuurstof of beademing nodig). Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd, gestratificeerd naar ernst van de aandoening op het moment van de inclusie, naar toediening van remdesivir (n=541) of een placebo (n=522), plus standaardbehandeling.

Bij aanvang was de gemiddelde leeftijd 59 jaar en 36% van de patiënten was 65 of ouder. Vierenzestig procent was mannelijk, 53% was blank, 21% was zwart, 13% was Aziatisch. De meest voorkomende comorbiditeiten waren hypertensie (49,6%), obesitas (37,0%), diabetes mellitus type 2 (29,7%) en coronaire hartziekte (11,6%).

Ongeveer 33% (180/541) van de patiënten kreeg een 10-daagse behandelingskuur met remdesivir.

Het primaire klinische eindpunt was de tijd die nodig is om te herstellen, binnen 28 dagen na randomisatie, gedefinieerd als ontslag uit het ziekenhuis (met of zonder activiteitsbeperkingen en met of zonder zuurstofvereisten thuis) of verblijf in het ziekenhuis zonder aanvullende zuurstof en zonder continue medische zorg. In een analyse uitgevoerd nadat alle patiënten gedurende maximaal 14 dagen werden opgevolgd, was de mediane hersteltijd bij de algemene populatie 11 dagen in de remdesivir-groep vergeleken met 15 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,32 [95%-BI: 1,12 tot 1,55], p <0,001). De uitkomst verschilde duidelijk tussen de twee strata. In het stratum met ernstige ziekte bedroeg de hersteltijd 12 dagen in de remdesivir-groep en 18 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,37 [95%-BI: 1,15 tot 1,63]; tabel 3). Voor het stratum met milde/matige ziekte verschilde de hersteltijd niet tussen de twee groepen (5 dagen voor zowel de remdesivir- als placebogroep).

**Tabel 3: Hersteluitkomsten in het stratum met ernstige ziekte uit NIAID ACTT-1**

	Remdesivir (N=476)	Placebo (N=464)
<b>Dagen tot herstel</b>		
Aantal herstelde patiënten	282	227
Mediaan (95%-BI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Hersteltijd-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	1,37 (1,15; 1,63)	

a Hersteltijd-ratio berekend met het gestratificeerd Cox-model. Hersteltijd-ratio's >1 geven een voordeel voor remdesivir aan

Er was geen verschil in effectiviteit bij patiënten die werden gerandomiseerd in de eerste 10 dagen na aanvang van de symptomen in vergelijking met patiënten met symptomen gedurende meer dan 10 dagen.

Het klinisch voordeel van remdesivir kwam het duidelijkst tot uiting bij patiënten die zuurstof toegediend kregen, maar niet werden beademd, op dag 1 (hersteltijd-ratio 1,47 [95%-BI: 1,17 tot 1,84]). Voor patiënten die mechanische beademing of ECMO kregen op dag 1 werd er geen verschil waargenomen wat betreft de hersteltijd tussen de behandelingsgroepen (0,95 [95%-BI: 0,64 tot 1,42]).

De 29-daagse mortaliteit in de totale populatie was 11,6% voor de remdesivir-groep vs. 15,4% voor de placebogroep (hazardratio, 0,73; [95%-BI 0,52 tot 1,03]; p=0,07). In tabel 4 wordt een post-hoc analyse van 29-daagse mortaliteit per ordinale schaal weergegeven.

**Tabel 4: 29-daagse mortaliteituitkomsten per ordinale schaal<sup>a</sup> bij aanvang—  
NIAID ACTT-1-onderzoek**

	Ordinale score bij aanvang			
	5		6	
	Low-flow zuurstof vereist		High-flow zuurstof of niet-invasieve mechanische beademing vereist	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
<b>29-daagse mortaliteit</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Hazard-ratio<sup>b</sup> (95%-BI)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

ECMO = Extracorporele membraanoxygenatie

a Geen vooraf gespecificeerde analyse.

b Hazardratio's voor subgroepen met ordinale score bij aanvang zijn op basis van niet-gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-modellen.

### QT

Huidige niet-klinische en klinische gegevens duiden niet op een risico van QT-verlenging, maar QT-verlenging werd niet volledig beoordeeld bij mensen.

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met remdesivir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van remdesivir zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten met COVID-19.

### Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van remdesivir en de belangrijkste circulerende metaboliet GS-441524 zijn onderzocht bij gezonde volwassen proefpersonen. Na intraveneuze toediening van een dosis remdesivir voor volwassenen, werd een piek-plasmaconcentratie waargenomen aan het einde van de infusie, ongeacht het dosisniveau, die vervolgens snel afnam met een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Piek-plasmaconcentraties van GS-441524 werden 1,5 tot 2,0 uur na start van de 30 minuten durende infusie bereikt.

### Distributie

Remdesivir wordt voor ongeveer 88% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Eiwitbinding van GS-441524 was laag (2% gebonden) in humaan plasma. Na een eenmalige dosis van 150 mg [<sup>14</sup>C]-remdesivir aan gezonde proefpersonen was 15 minuten na de start van de infusie de bloed/plasma-ratio van <sup>14</sup>C-radioactiviteit ongeveer 0,68 en nam in de loop van de tijd toe tot een ratio van 1,0 na 5 uur. Dit geeft aan dat remdesivir en de metabolieten verschillend worden gedistribueerd over plasma of cellulaire bloedcomponenten.

## Biotransformatie

Remdesivir wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot het farmacologisch actieve nucleosideanaloge trifosfaat GS-443902 (intracellulair gevormd). De metabolische activeringsroute verloopt via hydrolyse door esterasen, wat leidt tot de vorming van de intermediaire metaboliet, GS-704277. Bij splitsing van fosforamidaat gevolgd door fosforylering ontstaat het actieve trifosfaat, GS-443902. Defosforylering van alle gefosforyleerde metabolieten kan leiden tot de vorming van de nucleosidemetaboliet GS-441524, die zelf niet efficiënt opnieuw wordt gefosforyleerd. Het humane massabalansonderzoek duidt eveneens op de aanwezigheid van een momenteel niet-gedefinieerde majeure metaboliet (M27) in plasma.

## Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis 150 mg i.v. van [<sup>14</sup>C]-remdesivir was de gemiddelde totale recovery van de dosis 92%, bestaande uit ongeveer 74% en 18% recovery in respectievelijk urine en feces. Het grootste deel van de teruggevonden dosis remdesivir in urine was GS-441524 (49%), terwijl 10% werd teruggevonden als remdesivir. Deze gegevens tonen aan dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-441524. De mediane terminale halfwaardetijd van remdesivir en GS-441524 was respectievelijk ca. 1 en 27 uur.

## Andere speciale populaties

### *Geslacht, ras en leeftijd*

Farmacokinetische verschillen voor geslacht, ras en leeftijd zijn niet onderzocht.

### *Pediatrische patiënten*

Bij pediatriche patiënten is de farmacokinetiek niet onderzocht.

### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir en GS-441524 bij nierfunctiestoornissen is niet onderzocht. Remdesivir wordt niet in substantiële mate ongewijzigd uitgescheiden via de urine, maar de belangrijkste metaboliet ervan, GS-441524, wordt door de nieren uitgescheiden en de concentraties metabolieten in plasma kunnen theoretisch gezien toenemen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De hulpstof natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine wordt via de nieren uitgescheiden en hoopt zich op bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Veklury mag niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR <30 ml/min.

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van remdesivir en GS-441524 bij leverfunctiestoornissen is niet onderzocht. De rol van de lever in het metabolisme van remdesivir is niet bekend.

### *Interacties*

De mogelijke interactie van remdesivir als slachtoffer werd niet bestudeerd met betrekking tot de inhibitie van de hydrolytische route (esterase). Het risico van klinisch relevante interactie is niet bekend.

Remdesivir inhibeerde CYP3A4 *in vitro* (zie rubriek 4.5). Bij fysiologisch relevante concentraties (steady state) vond er geen *in vitro* inhibitie plaats door remdesivir of zijn metabolieten GS-441524 en GS-704277 van CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2D6. Remdesivir kan echter CYP2B6, 2C8, 2C9 en 2D6 tijdelijk remmen op de eerste dag van toediening. De klinische relevantie van deze inhibitie werd niet bestudeerd. Het potentieel voor tijdsafhankelijke inhibitie van CYP450-enzymen bij remdesivir werd niet bestudeerd.

Remdesivir induceerde CYP1A2 en mogelijk CYP3A4, maar niet CYP2B6 *in vitro* (zie rubriek 4.5).

*In vitro* gegevens duiden niet op klinisch relevante inhibitie van UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 of 2B7 door remdesivir of de metabolieten ervan, GS-441524 en GS-704277.

Remdesivir inhibeerde OATP1B1 en OATP1B3 *in vitro* (zie rubriek 4.5). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor inhibitie van OAT1, OAT3 of OCT2 door remdesivir.

Bij fysiologisch relevante concentraties zorgden remdesivir en zijn metabolieten niet voor inhibitie van P-gp en BCRP *in vitro*.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### *Toxicologie*

Na intraveneuze toediening (langzame bolus) van remdesivir aan resusapen en ratten, trad na kortdurende behandelingen ernstige renale toxiciteit op. Toediening bij mannelijke resusapen in doseringen van 5, 10 en 20 mg/kg/dag gedurende 7 dagen resulteerde, bij alle dosisniveaus, in een toename van de gemiddelde ureumstikstof en een toename van gemiddelde creatinine, renale tubulaire atrofie en basofilie en bezinksel, en in een ongeplande dood van één dier bij een dosisniveau van 20 mg/kg/dag. Bij ratten leverden doseringen van >3 mg/kg/dag gedurende maximaal 4 weken resultaten op die wezen op nierschade en/of nierfunctiestoornis. Systemische blootstelling (AUC) van de belangrijkste circulerende metaboliet van remdesivir (GS-441524) kwam overeen met 0,1 maal (apen bij 5 mg/kg/dag) en 0,3 maal (ratten bij 3 mg/kg/dag) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis voor mensen (RHD, *recommended human dose*). Er werd aangetoond dat een niet-geïdentificeerde majeure metaboliet (M27) aanwezig was in humaan plasma (zie rubriek 5.2). De blootstelling van M27 in resusapen en ratten is niet bekend. Dieronderzoek informeert derhalve mogelijk niet over mogelijke risico's die verwant zijn aan deze metaboliet.

#### *Carcinogenese*

Langdurig dieronderzoek om de carcinogene werking van remdesivir te beoordelen, werd niet uitgevoerd.

#### *Mutagenese*

Remdesivir was niet genotoxisch in een testreeks, inclusief bacteriële mutageniciteit, chromosoomaberratie met gebruik van humane perifere bloedlymfocyten, en *in-vivo* micronucleus-tests bij ratten.

#### *Reproductietoxiciteit*

Bij vrouwelijke ratten werden een vermindering van de corpora lutea, het aantal innestelingsplaatsen en levensvatbare embryo's waargenomen bij een dagelijkse intraveneuze toediening remdesivir in een systemisch toxische dosis (10 mg/kg/dag) 14 dagen voor paring en tijdens de conceptie; blootstelling aan de belangrijkste circulerende metaboliet (GS-441524) was 1,3 maal de blootstelling bij mensen bij de RHD. Er werden bij dit dosisniveau geen effecten waargenomen op de vrouwelijke reproductieve prestatie (paring, vruchtbaarheid en conceptie).

Bij ratten en konijnen toonde remdesivir geen negatief effect op de embryofoetale ontwikkeling bij toediening aan zwangere dieren met systemische blootstellingen (AUC) aan de belangrijkste circulerende metaboliet van remdesivir (GS-441524) die overeenkomen met maximaal 4 keer de blootstelling bij mensen bij de RHD.

Bij ratten en konijnen waren er geen negatieve effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling bij systemische blootstellingen (AUC) aan de belangrijkste circulerende metaboliet van remdesivir (GS-441524) die overeenkomen met de blootstelling bij mensen bij de RHD.

Het is niet bekend of het actieve nucleosideanaloge trifosfaat GS-443902 en de niet-gedefinieerde humane metaboliet M27 worden gevormd bij ratten en konijnen. De reproductietoxiciteitsonderzoeken informeren derhalve mogelijk niet over mogelijke risico's gerelateerd aan deze metabolieten.



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine  
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met andere geneesmiddelen in dezelfde specifieke lijn behalve de geneesmiddelen die zijn vermeld in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacons

3 jaar

#### Gereconstitueerde en verdunde oplossing voor infusie

Bewaar verdunde remdesivir-oplossing voor infusie maximaal 4 uur bij een temperatuur beneden 25°C of maximaal 24 uur in de koelkast (2°C tot 8°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Er zijn geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van doorzichtig type I-glas, een afsluitdop van elastomeer en een aluminium verzegeling met een flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Bereid de oplossing voor infusie onder aseptische omstandigheden en op dezelfde dag als de toediening. Voor zover de oplossing en verpakking dat toelaten, dient remdesivir vóór de toediening visueel te worden onderzocht op deeltjes en verkleuring. Als een van beide zichtbaar is, dan moet de oplossing worden weggegooid en een nieuwe oplossing worden bereid.

Remdesivir moet worden gereconstitueerd met 19 ml steriel water voor injectie en verdund in een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) voordat het wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 tot 120 minuten.

#### Bereiding van remdesivir-oplossing voor infusie

##### *Reconstitutie*

Haal het vereiste aantal injectieflacons voor eenmalig gebruik uit het magazijn. Voor elke injectieflacon geldt:

- Reconstitueer per injectieflacon aseptisch remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie door toevoeging van 19 ml steriel water voor injectie met behulp van de juiste maat spuit en naald.
  - Gooi de injectieflacon weg als er geen vacuüm is waarmee het steriele water wordt opgezogen in de injectieflacon.
- De injectieflacon onmiddellijk 30 seconden schudden.

- Laat vervolgens gedurende 2 tot 3 minuten staan zodat de inhoud van de injectieflacon kan bezinken. Dit moet resulteren in een heldere oplossing.
- Als de inhoud van de injectieflacon niet volledig is opgelost, schud de injectieflacon dan nog een keer 30 seconden en laat de inhoud 2 tot 3 minuten bezinken. Herhaal indien nodig deze procedure net zolang totdat de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost.
- Controleer de injectieflacon om er zeker van te zijn dat de afsluitdop niet is beschadigd en de oplossing geen deeltjes bevat.
- Na reconstitutie onmiddellijk verdunnen.

#### *Verdunning*

Onbedoelde microbiële besmetting moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Aangezien er geen conserveermiddel of bacteriostatisch middel in dit product aanwezig is, moeten aseptische technieken worden gebruikt bij de bereiding van de uiteindelijke parenterale oplossing. Het wordt altijd aanbevolen om, indien mogelijk, intraveneuze geneesmiddelen onmiddellijk na bereiding toe te dienen.

- Gebruik tabel 5 om het juiste volume natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

**Tabel 5: Aanbevolen verdunningsinstructies – gereconstitueerd remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie**

<b>Remdesivir-dosis</b>	<b>Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) benodigd volume infuuszak</b>	<b>Volume dat moet worden opgezogen en verwijderd uit een infuuszak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)</b>	<b>Benodigd volume gereconstitueerd remdesivir</b>
200 mg (2 injectieflacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injectieflacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

OPMERKING: 100 ml moet worden bewaard voor patiënten met ernstige vochtbeperkingen, bijv. bij ARDS of nierfalen.

- Zuig het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml op en verwijder dat uit de zak, zie tabel 5, met behulp van de juiste maat spuit en naald.
- Zuig het benodigde volume gereconstitueerd remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie op met behulp van de juiste maat spuit, zie tabel 5. Gooi het ongebruikte deel dat in de remdesivir-injectieflacon is achtergebleven weg.
- Breng het benodigde volume gereconstitueerd remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie over in de geselecteerde infuuszak.
- Keer de zak voorzichtig 20 keer om, om de inhoud goed te mengen. Niet schudden.
- De bereide oplossing is 4 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of 24 uur in de koelkast bij 2°C tot 8°C (inclusief de tijd voor verdunning in intraveneuze infusievloeistoffen).

Spoel na voltooiing van de infusie door met minstens 30 ml natriumchloride 9 mg/ml.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1459/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 juli 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14a, lid 4 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Om de controlestrategie voor opsporing van onzuiverheden te verbeteren, het risico op contaminatie te verminderen en uitgebreide controle door de levenscyclus van het product heen te garanderen, dient de vergunninghouder, zoals overeengekomen, de uitgangsmaterialen van de synthese van de werkzame stof te herdefiniëren, alle dossierdocumentatie dienovereenkomstig bij te werken en de gedefinieerde uitgangsmaterialen te implementeren. De corresponderende aanvraag voor wijziging dient uiterlijk in november 2020 te worden ingediend.	Juni 2021
Om de werkzaamheid en veiligheid van remdesivir te bevestigen, dient de vergunninghouder het definitieve 'clinical study report' (CSR) van het CO-US-540-5776-onderzoek (NIAID-ACTT1) in te dienen.	December 2020
Om de werkzaamheid en veiligheid van remdesivir te bevestigen, dient de vergunninghouder het definitieve CSR voor Deel A (dag 28) van het GS-US-540-5773-onderzoek in te dienen.	December 2020
Om de werkzaamheid en veiligheid van remdesivir te bevestigen, dient de vergunninghouder het definitieve CSR voor Deel A (dag 28) van het GS-US-540-5774-onderzoek in te dienen.	December 2020
Om het veiligheidsprofiel van remdesivir te bevestigen, dient de vergunninghouder in Module 2.7.4 een analyse in te dienen van alle beschikbare veiligheidsgegevens van klinische studies CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 en CO-US-540-5758 wanneer deze zijn afgerond, met inbegrip van verhalende casusbeschrijvingen, gedetailleerde informatie over bijwerkingen en blootstellingsgegevens alsook een analyse van optreden en verergering van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ADR's.	December 2020

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VERPAKKING INJECTIEFLACON (CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Veklury 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
remdesivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg remdesivir (5 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Het bevat ook natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine, water voor injectie, zoutzuur en natriumhydroxide, zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1459/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixbarcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

QR-code die moet worden opgenomen [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON (CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Veklury 100 mg steriel concentraat  
remdesivir  
Voor i.v. gebruik na verdunning.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

20 ml  
(5 mg/ml)

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**VERPAKKING INJECTIEFLACON (POEDER VOOR CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Veklury 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
remdesivir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg remdesivir (5 mg/ml na reconstitutie).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Het bevat ook natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine, zoutzuur en natriumhydroxide, zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1459/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixbarcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

QR-code die moet worden opgenomen [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON (POEDER VOOR CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Veklury 100 mg poeder voor concentraat  
remdesivir  
Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 mg/ml na reconstitutie

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Veklury 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie** remdesivir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Veklury en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Veklury en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in Veklury is remdesivir. Het is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van COVID-19.

COVID-19 wordt veroorzaakt door een zogeheten coronavirus. Veklury blokkeert de vermeerdering van het virus in cellen en blokkeert zo de vermenigvuldiging van het virus in het lichaam. Dit kan uw lichaam helpen bij de bestrijding van de virusinfectie en kan ervoor zorgen dat u sneller beter wordt.

Veklury zal worden toegediend aan personen met COVID-19. Het is geschikt voor volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer). Het zal alleen worden toegediend aan patiënten die longontsteking hebben en die extra zuurstof nodig hebben bij het ademen, maar die geen kunstmatige beademing krijgen (waarbij mechanische middelen worden gebruikt om de spontane ademhaling te helpen of te vervangen).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige**, indien dit op u van toepassing is.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- **als u leverproblemen heeft.** Bij sommige personen nam de concentratie leverenzymen toe na toediening van Veklury. Uw arts zal voorafgaand aan de behandeling uw bloed onderzoeken om te controleren of u dit geneesmiddel veilig kunt gebruiken.



- **als u nierproblemen heeft.** Sommige personen met ernstige nierproblemen mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Uw arts zal uw bloed onderzoeken om te controleren of u dit geneesmiddel veilig kunt gebruiken.

### **Reacties na de infusie**

Veklury kan allergische reacties of reacties na de infusie veroorzaken. De klachten kunnen bestaan uit:

- Veranderingen in de bloeddruk of hartslag
- Laag zuurstofgehalte in het bloed
- Hoge temperatuur
- Kortademigheid, piepende ademhaling
- Zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem)
- Huiduitslag
- Misselijkheid (nausea)
- Overgeven (braken)
- Zweten
- Rillen.

→ **Vertel het uw arts** als u een van deze klachten of verschijnselen krijgt.

### **Bloedonderzoek voor en tijdens de behandeling**

Als u Veklury krijgt voorgeschreven, dan wordt vóór het begin van de behandeling uw bloed getest. Bij patiënten die worden behandeld met Veklury, wordt gedurende de behandeling hun bloed getest, zoals bepaald door hun zorgverlener. Deze tests worden uitgevoerd om te controleren of de nieren of lever nog goed functioneren. Toediening van Veklury zal worden gestaakt als bij u tijdens de behandeling tekenen van nier- of leverschade optreden. Zie *Mogelijke bijwerkingen*, hieronder.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Veklury mag niet worden toegediend aan kinderen die jonger zijn dan 12 jaar en minder dan 40 kg wegen. Er is onvoldoende bekend om het aan deze kinderen toe te dienen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Veklury nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.**

Neem chloroquine of hydroxychloroquine niet tegelijk met remdesivir.

Bepaalde geneesmiddelen, bijv. midazolam of pitavastatine moeten minstens 2 uur na Veklury worden ingenomen omdat Veklury hun werking kan beïnvloeden.

Veklury kan de werking van bepaalde geneesmiddelen (bijv. theofylline of midazolam) beïnvloeden.

→ **Vertel het uw arts als u een van deze geneesmiddelen neemt**

Veklury kan samen met dexamethason worden gebruikt.

Het is nog niet bekend of Veklury de werking van andere geneesmiddelen beïnvloedt of er zelf door wordt beïnvloed. Uw zorgteam zal u controleren op tekenen die erop wijzen dat de geneesmiddelen elkaar beïnvloeden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.** Er is niet genoeg informatie om te garanderen dat Veklury veilig kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Veklury mag alleen worden toegediend als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en het ongeboren kind. U moet doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met remdesivir.

**Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u borstvoeding geeft.** Het is nog niet bekend of Veklury of het COVID-19-virus in de moedermelk wordt uitgescheiden of wat de effecten kunnen zijn op de baby of de melkproductie. Uw arts zal u helpen beslissen of u door kunt gaan met het geven van borstvoeding of kunt beginnen met de behandeling met Veklury. U zult een afweging moeten maken tussen de mogelijke voordelen van de behandeling voor u en de gezondheidsvoordelen en -risico's van borstvoeding voor uw baby.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Veklury zal naar verwachting geen effect hebben op uw rijvaardigheid.

#### **Veklury bevat een cyclodextrine**

Dit middel bevat 6 g natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine in elke 100 mg dosis Veklury (12 g in de startdosis). Dit bestanddeel is een *cyclodextrine-emulgator* die helpt bij de verspreiding van het geneesmiddel door het lichaam.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Veklury zal één keer per dag door een verpleegkundige of arts worden toegediend, via indruppeling in een ader (een *intraveneuze infusie*), gedurende 30 tot 120 minuten. U wordt nauwgezet gecontroleerd tijdens uw behandeling.

#### **De aanbevolen dosering is:**

- een enkelvoudige startdosis van 200 mg op dag 1
- dan dagelijks een dosis van 100 mg vanaf dag 2.

U zult Veklury één keer per dag **gedurende minstens 5 dagen** krijgen. Uw arts kan de behandeling tot in totaal maximaal 10 dagen verlengen.

Zie de *Aanwijzingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg* voor meer informatie over de toediening van Veklury-infusie.

#### **Heeft u te veel of te weinig van dit middel gebruikt?**

Aangezien Veklury uitsluitend door een zorgverlener wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel of te weinig krijgt. Als u een extra dosis heeft gekregen, of een dosis heeft gemist, **vertel dit dan direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bij bloedonderzoek kan de concentratie leverenzymen, *transaminasen* genoemd, verhoogd zijn.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Misselijkheid (nausea)
- Huiduitslag

### Zelden voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Allergische reacties of reacties na de infusie. De klachten kunnen bestaan uit:
  - Veranderingen in de bloeddruk of hartslag
  - Laag zuurstofniveau in het bloed
  - Hoge temperatuur
  - Kortademigheid, piepende ademhaling
  - Zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem)
  - Huiduitslag
  - Misselijkheid (nausea)
  - Overgeven (braken)
  - Zweten
  - Rillen

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Bewaar **vóór gebruik** de ongeopende geconcentreerde Veklury-oplossing in een koelkast tot de dag waarop het nodig is. Laat de geconcentreerde oplossing eerst op kamertemperatuur komen alvorens deze te verdunnen.
- **Na verdunning** dient Veklury onmiddellijk te worden gebruikt. Indien nodig kunnen zakken met verdunde oplossing maximaal 4 uur bij een temperatuur beneden 25°C of maximaal 24 uur in een koelkast worden bewaard. De tijd tussen verdunning en toediening dient maximaal 24 uur te bedragen.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes in de injectieflacon ziet of als de oplossing niet kleurloos tot geel is.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof** in dit middel is remdesivir. Elke injectieflacon bevat 100 mg.
- **De andere stoffen** in dit middel zijn: natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injectie.

### Hoe ziet Veklury eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Veklury 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot gele, op water gebaseerde geconcentreerde oplossing, die vóór toediening via intraveneuze infusie moet worden verdund in een natriumchlorideoplossing. Het wordt geleverd in een doorzichtige, glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik.

Veklury is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Scan de onderstaande code met een mobiel apparaat om **deze informatie in verschillende talen te ontvangen**.

QR-code die moet worden opgenomen [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie.

**Aanwijzingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg****Veklury 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie**  
remdesivir

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 100 mg remdesivir (5 mg/ml) als een helder, kleurloos tot geel, op water gebaseerd concentraat voor verdunning.

## Overzicht van de behandeling

Veklury is voor volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer) met longontsteking die aanvullend zuurstof nodig hebben (zuurstoftoediening met lage of hoge flow of andere niet-invasieve beademing bij het begin van de behandeling).

Veklury moet via intraveneuze infusie worden toegediend in een totaal volume van 250 ml 0,9% natriumchloride gedurende 30 tot 120 minuten.

### **De aanbevolen dosering is:**

- één enkelvoudige oplaaddosis van 200 mg op dag 1
- eenmaal daags een onderhoudsdosis van 100 mg beginnend op dag 2.

### **Het aanbevolen behandelingsschema is:**

- één infusie **elke dag gedurende minstens 5 dagen**. De behandeling kan worden verlengd tot maximaal 10 dagen in totaal.

De geconcentreerde oplossing moet onder aseptische omstandigheden worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Dien de verdunde oplossing onmiddellijk toe.

Vóór het begin van de behandeling en vervolgens zoals klinisch aangewezen tijdens de behandeling, dienen de lever- en nierfunctie van alle patiënten te worden gecontroleerd. Serumchemie, hematologie, ALAT, ASAT, bilirubine en alkalische fosfatase dienen te worden gecontroleerd zoals klinisch aangewezen.

Controleer de patiënt tijdens en na de infusie op bijwerkingen. Zie hieronder voor informatie over het melden van bijwerkingen.

## Verdun het concentraat met natriumchlorideoplossing

De geconcentreerde Veklury-oplossing moet onder aseptische omstandigheden worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Haal het vereiste aantal injectieflacons voor eenmalig gebruik uit het magazijn. Voor elke injectieflacon geldt:

- Laat opwarmen tot kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- Controleer de injectieflacon om er zeker van te zijn dat de afsluitdop niet is beschadigd en het concentraat voor oplossing voor infusie geen deeltjes bevat.
- Gebruik tabel 1 om het juiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

**Tabel 1: Verdunningsinstructies**

<b>Dosis</b>	<b>Afmeting van de te gebruiken infuuszak</b>	<b>Hoeveelheid op te zuigen en te verwijderen natriumchloride-oplossing uit de infuuszak</b>	<b>Volume geconcentreerd Veklury</b>
200 mg (2 injectieflacons)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 injectieflacon)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

- Zuig het vereiste volume natriumchloride-oplossing op en verwijder dat uit de zak met behulp van de juiste maat spuit en naald. Zie tabel 1.
- Trek de zuigerstang van de spuit terug om de spuit met ongeveer 10 ml lucht te vullen.
- Injecteer de lucht in de Veklury-injectieflacon boven het niveau van de oplossing.
- Keer de injectieflacon om en trek de benodigde hoeveelheid Veklury uit de injectieflacon op in de spuit. Zie tabel 1. De laatste 5 ml vereisen meer kracht om op te trekken.
- Breng de geconcentreerde oplossing over in de infuuszak.

- Keer de zak voorzichtig 20 keer om, om de inhoud goed te mengen. Niet schudden.
- Dien de verdunde oplossing onmiddellijk toe, of zo snel mogelijk na bereiding. De verdunde oplossing is 4 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of 24 uur in de koelkast bij 2°C tot 8°C vanaf het moment waarop de oplossing is verdund.
- Gooi alle ongebruikte resten die in de Veklury-injectieflacon zijn achtergebleven weg.

### **Toediening van de infusie**

- Dien de verdunde oplossing gedurende 30 tot 120 minuten toe met een snelheid zoals is beschreven in tabel 2.
- Spoel na voltooiing van de infusie door met minstens 30 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.
- De verdunde oplossing mag niet tegelijkertijd worden toegediend met andere geneesmiddelen in dezelfde intraveneuze lijn. De verenigbaarheid van Veklury-oplossing met i.v. oplossingen en medicatie anders dan natriumchloride is niet bekend.

**Tabel 2: Infusiesnelheid**

Volume infuuszak	Infusietijd	Infusiesnelheid
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

### **Monitoren en melden van bijwerkingen**

- Controleer de patiënt tijdens en na de infusie op bijwerkingen.
- Meld bijwerkingen via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **Bewaar Veklury veilig**

- **Bewaar vóór gebruik** de injectieflacons met Veklury in een koelkast (2°C tot 8°C) tot het moment waarop ze nodig zijn. Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de injectieflacons/verpakkingen na de letters EXP.
- Veklury concentraat is een heldere, kleurloze tot gele, geconcentreerde oplossing op waterbasis.
- **Laat vóór verdunning** de injectieflacons met Veklury opwarmen tot kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- **Na verdunning** dient Veklury onmiddellijk te worden toegediend. Indien nodig kunnen zakken met verdunde oplossing maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of maximaal 24 uur in een koelkast (2°C tot 8°C) worden bewaard. De tijd tussen verdunning en toediening dient maximaal 24 uur te bedragen.

Ongebruikte geconcentreerde of verdunde Veklury-oplossingen niet hergebruiken of bewaren.

### **Informatie in andere talen.**

- Scan de onderstaande code met een mobiel apparaat om de informatie in verschillende talen te ontvangen.

QR-code die moet worden opgenomen [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Veklury 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie remdesivir**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Veklury en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Veklury en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in Veklury is remdesivir. Het is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van COVID-19.

COVID-19 wordt veroorzaakt door een zogeheten coronavirus. Veklury blokkeert de vermeerdering van het virus in cellen en blokkeert zo de vermenigvuldiging van het virus in het lichaam. Dit kan uw lichaam helpen bij de bestrijding van de virusinfectie en kan ervoor zorgen dat u sneller beter wordt.

Veklury zal worden toegediend aan personen met COVID-19. Het is geschikt voor volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer). Het zal alleen worden toegediend aan patiënten die longontsteking hebben en die extra zuurstof nodig hebben bij het ademen, maar die geen kunstmatige beademing krijgen (waarbij mechanische middelen worden gebruikt om de spontane ademhaling te helpen of te vervangen).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige**, indien dit op u van toepassing is.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- **als u leverproblemen heeft.** Bij sommige personen nam de concentratie leverenzymen toe na toediening van Veklury. Uw arts zal voorafgaand aan de behandeling uw bloed onderzoeken om te controleren of u dit geneesmiddel veilig kunt gebruiken.



- **als u nierproblemen heeft.** Sommige personen met ernstige nierproblemen mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Uw arts zal uw bloed onderzoeken om te controleren of u dit geneesmiddel veilig kunt gebruiken.

### **Reacties na de infusie**

Veklury kan allergische reacties of reacties na de infusie veroorzaken. De klachten kunnen bestaan uit:

- Veranderingen in de bloeddruk of hartslag
- Laag zuurstofgehalte in het bloed
- Hoge temperatuur
- Kortademigheid, piepende ademhaling
- Zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem)
- Huiduitslag
- Misselijkheid (nausea)
- Overgeven (braken)
- Zweten
- Rillen.

→ **Vertel het uw arts** als u een van deze klachten of verschijnselen krijgt.

### **Bloedonderzoek voor en tijdens de behandeling**

Als u Veklury krijgt voorgeschreven, dan wordt vóór het begin van de behandeling uw bloed getest. Bij patiënten die worden behandeld met Veklury, wordt gedurende de behandeling hun bloed getest, zoals bepaald door hun zorgverlener. Deze tests worden uitgevoerd om te controleren of de nieren of lever nog goed functioneren. Toediening van Veklury zal worden gestaakt als bij u tijdens de behandeling tekenen van nier- of leverschade optreden. Zie *Mogelijke bijwerkingen*, hieronder.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Veklury mag niet worden toegediend aan kinderen die jonger zijn dan 12 jaar en minder dan 40 kg wegen. Er is onvoldoende bekend om het aan deze kinderen toe te dienen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Veklury nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.**

Neem chloroquine of hydroxychloroquine niet tegelijk met remdesivir.

Bepaalde geneesmiddelen, bijv. midazolam of pitavastatine moeten minstens 2 uur na Veklury worden ingenomen omdat Veklury hun werking kan beïnvloeden.

Veklury kan de werking van bepaalde geneesmiddelen (bijv. theofylline of midazolam) beïnvloeden.

→ **Vertel het uw arts als u een van deze geneesmiddelen neemt**

Veklury kan samen met dexamethason worden gebruikt.

Het is nog niet bekend of Veklury de werking van andere geneesmiddelen beïnvloedt of er zelf door wordt beïnvloed. Uw zorgteam zal u controleren op tekenen die erop wijzen dat de geneesmiddelen elkaar beïnvloeden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? **Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.** Er is niet genoeg informatie om te garanderen dat Veklury veilig kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Veklury mag alleen worden toegediend als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en het ongeboren kind. U moet doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met remdesivir.

**Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u borstvoeding geeft.** Het is nog niet bekend of Veklury of het COVID-19-virus in de moedermelk wordt uitgescheiden of wat de effecten kunnen zijn op de baby of de melkproductie. Uw arts zal u helpen beslissen of u door kunt gaan met het geven van borstvoeding of kunt beginnen met de behandeling met Veklury. U zult een afweging moeten maken tussen de mogelijke voordelen van de behandeling voor u en de gezondheidsvoordelen en -risico's van borstvoeding voor uw baby.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Veklury zal naar verwachting geen effect hebben op uw rijvaardigheid.

#### **Veklury bevat een cyclodextrine**

Dit middel bevat 3 g natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine in elke 100 mg dosis Veklury (6 g in de startdosis). Dit bestanddeel is een *cyclodextrine-emulgator* die helpt bij de verspreiding van het geneesmiddel door het lichaam.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Veklury zal één keer per dag door een verpleegkundige of arts worden toegediend, via indruppeling in een ader (een *intraveneuze infusie*), gedurende 30 tot 120 minuten. U wordt nauwgezet gecontroleerd tijdens uw behandeling.

#### **De aanbevolen dosering is:**

- een enkelvoudige startdosis van 200 mg op dag 1
- dan dagelijks een dosis van 100 mg vanaf dag 2.

U zult Veklury één keer per dag **gedurende minstens 5 dagen** krijgen. Uw arts kan de behandeling tot in totaal maximaal 10 dagen verlengen.

Zie de *Aanwijzingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg* voor meer informatie over de toediening van Veklury-infusie.

#### **Heeft u te veel of te weinig van dit middel gebruikt?**

Aangezien Veklury uitsluitend door een zorgverlener wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel of te weinig krijgt. Als u een extra dosis heeft gekregen, of een dosis heeft gemist, **vertel dit dan direct aan uw arts of verpleegkundige.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bij bloedonderzoek kan de concentratie leverenzymen, *transaminasen* genoemd, verhoogd zijn.

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Misselijkheid (nausea)
- Huiduitslag

### Zelden voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Allergische reacties of reacties na de infusie. De klachten kunnen bestaan uit:
  - Veranderingen in de bloeddruk of hartslag
  - Laag zuurstofniveau in het bloed
  - Hoge temperatuur
  - Kortademigheid, piepende ademhaling
  - Zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (angio-oedeem)
  - Huiduitslag
  - Misselijkheid (nausea)
  - Overgeven (braken)
  - Zweten
  - Rillen

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- **Vóór gebruik** zijn er voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.
- **Na reconstitutie** dient Veklury onmiddellijk te worden verdund.
- **Na verdunning** dient Veklury onmiddellijk te worden gebruikt. Indien nodig kunnen zakken met verdunde oplossing maximaal 4 uur bij een temperatuur beneden 25°C of maximaal 24 uur in een koelkast worden bewaard. De tijd tussen verdunning en toediening dient maximaal 24 uur te bedragen.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof** in dit middel is remdesivir. Elke injectieflacon bevat 100 mg.
- **De andere stoffen** in dit middel zijn: natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine, zoutzuur en natriumhydroxide.

### Hoe ziet Veklury eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Veklury 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een wit, gebroken wit tot geel poeder, dat dient te worden gereconstitueerd en vervolgens verdund in een natriumchlorideoplossing vóór toediening via intraveneuze infusie. Het wordt geleverd in een doorzichtige, glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik.

Veklury is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Scan de onderstaande code met een mobiel apparaat om **deze informatie in verschillende talen te ontvangen**.

QR-code die moet worden opgenomen [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie.

**Aanwijzingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg****Veklury 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
remdesivir**

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 100 mg remdesivir in de vorm van een wit tot gebroken wit tot geel poeder voor reconstitutie en verdunning.

**Overzicht van de behandeling**

Veklury is voor volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer) met longontsteking die aanvullend zuurstof nodig hebben (zuurstoftoediening met lage of hoge flow of andere niet-invasieve beademing bij het begin van de behandeling).

Veklury moet via intraveneuze infusie worden toegediend in een totaal volume van 100 ml of 250 ml 0,9% natriumchloride gedurende 30 tot 120 minuten.

**De aanbevolen dosering is:**

- één enkelvoudige oplaaddosis van 200 mg op dag 1
- eenmaal daags een onderhoudsdosis van 100 mg beginnend op dag 2.

**Het aanbevolen behandelingsschema is:**

- één infusie **elke dag gedurende minstens 5 dagen**. De behandeling kan worden verlengd tot maximaal 10 dagen in totaal.

Het poeder dient onder aseptische omstandigheden met water voor injectie te worden gereconstitueerd en vervolgens verdund met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Dien de verdunde oplossing onmiddellijk toe.

Vóór het begin van de behandeling en vervolgens zoals klinisch aangewezen tijdens de behandeling, dienen de lever- en nierfunctie van alle patiënten te worden gecontroleerd. Serumchemie, hematologie, ALAT, ASAT, bilirubine en alkalische fosfatase dienen te worden gecontroleerd zoals klinisch aangewezen.

Controleer de patiënt tijdens en na de infusie op bijwerkingen. Zie hieronder voor informatie over het melden van bijwerkingen.

**Reconstitutie van het poeder**

Voor elke injectieflacon voor eenmalig gebruik, dient het poeder onder aseptische omstandigheden te worden gereconstitueerd en vervolgens verdund.

- Voeg 19 ml steriel water voor injectie toe aan de injectieflacon met behulp van een juiste maat spuit en naald voor elke injectieflacon. Dit levert een oplossing van 5 mg/ml remdesivir op.
  - Gooi de injectieflacon weg als er geen vacuüm is waarmee het steriele water wordt opgezogen in de injectieflacon.
- De injectieflacon onmiddellijk 30 seconden schudden.
- Laat vervolgens gedurende 2 tot 3 minuten staan zodat de inhoud van de injectieflacon kan bezinken. Dit moet resulteren in een heldere oplossing.
- Als de inhoud van de injectieflacon niet volledig is opgelost, schud de injectieflacon dan nog een keer 30 seconden en laat de inhoud 2 tot 3 minuten bezinken. Herhaal indien nodig deze procedure net zolang totdat de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost.
- Controleer de injectieflacon om er zeker van te zijn dat de afsluitdop niet is beschadigd.
- De oplossing mag alleen worden gebruikt als het helder is en geen deeltjes bevat.
- Na reconstitutie onmiddellijk verdunnen.

**Verdun het concentraat met natriumchlorideoplossing**

Gereconstitueerd Veklury moet onder aseptische omstandigheden worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Gebruik tabel 1 om het juiste volume natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

**Tabel 1: Verdunningsinstructies**

Dosis	Afmeting van de te gebruiken infuuszak	Hoeveelheid op te zuigen en te verwijderen natriumchloride-oplossing uit de infuuszak	Volume gereconstitueerd Veklury
200 mg (2 injectieflacons)	250 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
	100 ml	<b>40 ml</b>	2 × 20 ml
100 mg (1 injectieflacon)	250 ml	<b>20 ml</b>	20 ml
	100 ml	<b>20 ml</b>	20 ml

Opmerking: 100 ml infusie mag alleen worden gebruikt voor patiënten met ernstige vochtbeperkingen.

- Zuig het vereiste volume natriumchloride-oplossing op en verwijder dat uit de zak met behulp van de juiste maat spuit en naald. Zie tabel 1.
- Zuig het vereiste volume gereconstitueerd Veklury uit de injectieflacon met behulp van de juiste maat spuit. Zie tabel 1.
- Breng het gereconstitueerde Veklury over in de infuuszak.
- Keer de zak voorzichtig 20 keer om, om de inhoud goed te mengen. Niet schudden.
- Dien de verdunde oplossing onmiddellijk toe, of zo snel mogelijk na bereiding. De verdunde oplossing is 4 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of 24 uur in de koelkast (2°C tot 8°C), vanaf het moment waarop het poeder is gereconstitueerd.

### **Toediening van de infusie**

- Dien de verdunde oplossing gedurende 30 tot 120 minuten toe met een snelheid zoals is beschreven in tabel 2.
- Spoel na voltooiing van de infusie door met minstens 30 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.
- De verdunde oplossing mag niet tegelijkertijd worden toegediend met andere geneesmiddelen in dezelfde intraveneuze lijn. De verenigbaarheid van Veklury-oplossing met i.v. oplossingen en medicatie anders dan natriumchloride is niet bekend.

**Tabel 2: Infusiesnelheid**

<b>Volume infuuszak</b>	<b>Infusietijd</b>	<b>Infusiesnelheid</b>
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

### **Monitoren en melden van bijwerkingen**

- Controleer de patiënt tijdens en na de infusie op bijwerkingen.
- Meld bijwerkingen via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **Bewaar Veklury veilig**

- **Vóór gebruik** zijn er voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities. Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de injectieflacons/verpakkingen na de letters EXP.
- Veklury poeder is wit tot gebroken wit tot geel. De kleur heeft geen invloed op de productstabiliteit.
- **Na reconstitutie** dient Veklury onmiddellijk te worden verdund.
- **Na verdunning** dient Veklury onmiddellijk te worden toegediend. Indien nodig kunnen zakken met verdunde oplossing maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of maximaal 24 uur in een koelkast (2°C tot 8°C) worden bewaard. De tijd tussen verdunning en toediening dient maximaal 24 uur te bedragen.

Ongebruikt Veklury poeder, gereconstitueerde of verdunde oplossingen niet hergebruiken of bewaren.

### **Informatie in andere talen.**

- Scan de onderstaande code met een mobiel apparaat om de informatie in verschillende talen te ontvangen.

[QR-code die moet worden opgenomen \[www.veklury.eu\]\(http://www.veklury.eu\)](#)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .