

**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 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 pediatrie patiënten (van minstens 4 weken oud die minstens 3 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)
- volwassenen en pediatrie patiënten (die minstens 40 kg wegen) die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19

(zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten dienen tijdens behandeling met remdesivir gemonitord te worden (zie rubriek 4.4).

Patiënten die in een poliklinische setting remdesivir krijgen, dienen volgens de lokale medische praktijk gemonitord te worden. Gebruik het onder omstandigheden waarbij behandeling van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, mogelijk is.

## Dosering

**Tabel 1: Aanbevolen dosis bij volwassenen en pediatrie patiënten**

|   | Toegediend via intraveneuze infusie |  |   |
|---|-------------------------------------|--|---|
|   | Volwassenen                         | Pediatrie patiënten (die minstens 40 kg wegen) | Pediatrie patiënten van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg, maar minder dan 40 kg wegen) |
| <b>Dag 1 (een enkelvoudige oplaaddosis)</b> | 200 mg                              | 200 mg   | 5 mg/kg   |
| <b>Vanaf dag 2 (eenmaal daags)</b>          | 100 mg                              | 100 mg   | 2,5 mg/kg   |

**Tabel 2: Duur van de behandeling**

|  | Volwassenen  | Pediatrie patiënten (die minstens 40 kg wegen)   | Pediatrie patiënten van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg, maar minder dan 40 kg wegen) |
|--|--|--|---|
| Patiënten met <b>pneumonie die aanvullende zuurstof nodig hebben</b>   | Dagelijks gedurende <b>minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.</b>  | Dagelijks gedurende <b>minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.</b>  | Dagelijks gedurende <b>maximaal 10 dagen in totaal.</b>                                       |
| Patiënten die <b>geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19</b> | Dagelijks gedurende <b>3 dagen</b> , te beginnen zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose van COVID-19 en binnen 7 dagen na het verschijnen van de symptomen. | Dagelijks gedurende <b>3 dagen</b> , te beginnen zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose van COVID-19 en binnen 7 dagen na het verschijnen van de symptomen. | Niet van toepassing.  |

## 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 dosis aanpassing. 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).

### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van remdesivir bij kinderen jonger dan 4 weken en met een gewicht van minder dan 3 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### *Immuungecompromitteerde patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van remdesivir in immuungecompromitteerde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4).

#### 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 3: Aanbevolen infusiesnelheid – voor gereconstitueerd en verdund remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bij volwassenen en pediatrie patiënten die minstens 40 kg wegen**

| 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     |

**Tabel 4: Aanbevolen infusiesnelheid – voor gereconstitueerd en verdund remdesivir-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bij pediatrie patiënten van minstens 4 weken oud die minstens 3 kg, maar minder dan 40 kg wegen**

| Volume infuuszak | Infusietijd | Infusiesnelheid <sup>a</sup> |
|------------------|-------------|------------------------------|
| 100 ml           | 30 min      | 3,33 ml/min                  |
|                  | 60 min      | 1,67 ml/min                  |
|                  | 120 min     | 0,83 ml/min                  |
| 50 ml            | 30 min      | 1,67 ml/min                  |
|                  | 60 min      | 0,83 ml/min                  |
|                  | 120 min     | 0,42 ml/min                  |
| 25 ml            | 30 min      | 0,83 ml/min                  |
|                  | 60 min      | 0,42 ml/min                  |
|                  | 120 min     | 0,21 ml/min                  |

a De infusiesnelheid kan worden aangepast op basis van het totale volume dat via infusie moet worden toegediend.

### **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. Controleer patiënten op overgevoeligheidsreacties tijdens en na toediening van remdesivir, zoals klinisch aangewezen. Patiënten die in een poliklinische setting remdesivir krijgen, dienen na toediening volgens de lokale medische praktijk gemonitord te worden. 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.

### 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).

### Immuungecompromitteerde patiënten:

Het is onduidelijk of de behandelingsduur van drie dagen voldoende is om de virusbelasting te verminderen bij immuungecompromitteerde patiënten, bij wie langdurige virale uitscheiding optreedt. Er bestaat een potentieel risico op het ontwikkelen van resistentie. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

### Hulpstoffen

Veklury 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. Veklury mag derhalve niet worden gebruikt bij patiënten met eGFR  $< 30$  ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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

### Farmacodynamische interacties

Als gevolg van het antagonisme dat *in vitro* werd waargenomen, wordt het gelijktijdige gebruik van remdesivir met chloroquinefosfaat of hydroxychloroquinesulfaat niet aanbevolen.

### Farmacokinetische interacties

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op remdesivir*

*In vitro* is remdesivir een substraat voor plasma- en weefselesterasen, geneesmiddelmetaboliserend enzym CYP3A4 en een substraat voor organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) en P-glycoproteïne (P-gp)-transporteiwitten. GS-704277 (een metaboliet van remdesivir) is een substraat voor OATP1B1 en OATP1B3.

Een onderzoek naar interactie tussen geneesmiddelen werd uitgevoerd met remdesivir. Tabel 5 geeft een overzicht van de farmacokinetische effecten van bestudeerde geneesmiddelen op remdesivir en metabolieten GS-704277 en GS-441524.

**Tabel 5: Effect van andere geneesmiddelen op remdesivir en metabolieten GS-704277 en GS-441524**

| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel<br>Dosis (mg) | Interactie<br>Geometrisch gemiddelde verandering (%)   | Aanbeveling betreffende<br>gelijktijdige toediening   |
|--|--|---|
| Cyclosporine<br>400 enkelvoudige dosis             | Remdesivir: $C_{max}$ ↑49%<br>$AUC_{inf}$ ↑89%<br>GS-704277: $C_{max}$ ↑151%<br>$AUC_{inf}$ ↑197%<br>GS-441524: $C_{max}$ ↑17%<br>$AUC_{inf}$ ↔<br>Er zijn geen interacties te verwachten wanneer remdesivir gelijktijdig wordt toegediend met remmers van OATP1B1/1B3 en/of P-gp.               | De dosis remdesivir hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met remmers van OATP1B1 en OATP1B3.          |
| Carbamazepine<br>300 tweemaal daags                | Remdesivir: $C_{max}$ ↓13%<br>$AUC_{inf}$ ↓8%<br>GS-704277: $C_{max}$ ↔<br>$AUC_{inf}$ ↔<br>GS-441524: $C_{max}$ ↔<br>$AUC_{inf}$ ↓17%<br>Er zijn geen interacties te verwachten wanneer remdesivir gelijktijdig wordt toegediend met sterke inductoren van CYP3A4 of sterke remmers van CYP3A4. | De dosis remdesivir hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke inductoren van CYP3A4 en/of P-gp. |

OPMERKING: Onderzoek naar interactie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.

#### *Effecten van remdesivir op andere geneesmiddelen*

*In vitro* is remdesivir een remmer van CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 en OATP1B3. Totdat de respectieve klinische gegevens beschikbaar zijn, moet de gelijktijdige toediening van gevoelige substraten van deze enzymen en/of transporteiwitten met voorzichtigheid worden overwogen. 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 (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van remdesivir bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij blootstellingen aan de belangrijkste metaboliet van remdesivir die lagen rond de therapeutische blootstellingen bij de mens (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 6 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 6: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm**

| Frequentie   | Bijwerking                                   |
|--|--|
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>                         |  |
| Zelden   | overgevoeligheid                             |
| Niet bekend  | anafylactische reactie, anafylactische shock |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                          |  |
| Vaak   | hoofdpijn                                    |
| <i>Hartaandoeningen</i>                                  |  |
| Niet bekend  | sinusbradycardie*                            |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>                       |  |
| Vaak   | misselijkheid                                |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i>                         |  |
| Zeer vaak  | verhoogde transaminasen                      |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                    |  |
| Vaak   | huiduitslag                                  |
| <i>Onderzoeken</i>                                       |  |
| Zeer vaak  | protrombinetijd verlengd                     |
| <i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i> |  |
| Zelden   | infusiegerelateerde reactie                  |

\*Postmarketing gerapporteerd, gewoonlijk genormaliseerd binnen 4 dagen na de laatste toediening van remdesivir zonder extra ingrijpen

### 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) traden verhoogde laboratoriumwaarden van eender welke graad in ASAT en ALAT op ( $\geq 1,25 \times$  bovengrens van de normaalwaarde [ULN]) bij respectievelijk 33% en 32% van de patiënten die remdesivir kregen in vergelijking met respectievelijk 44% en 43% van de patiënten die placebo kregen. Verhoogde laboratoriumwaarden van graad  $\geq 3$  ( $\geq 5,0 \times$  ULN) in ASAT en ALAT traden op bij respectievelijk 6% en 3% van de patiënten die remdesivir kregen in vergelijking met respectievelijk 8% en 6% van de 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 gemeld bij respectievelijk 40% en 42% van de patiënten die remdesivir kregen. Verhoogde laboratoriumwaarden van graad  $\geq 3$  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 8% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen.

#### *Protrombinetijd verlengd*

In een klinisch onderzoek (NIAID ACTT-1) bij patiënten met COVID-19 was de incidentie van verlengde protrombinetijd of INR (hoofdzakelijk graad 1-2) hoger bij proefpersonen die remdesivir kregen in vergelijking met placebo. Er werd geen verschil waargenomen in de incidentie van bloedingen tussen de twee groepen. De protrombinetijd dient gecontroleerd te worden tijdens het krijgen van remdesivir, waar klinisch aangewezen. In onderzoek GS-US-540-9012 was de incidentie van verhoogde protrombinetijd of INR vergelijkbaar bij patiënten die met remdesivir werden behandeld in vergelijking met placebo.

#### *Pediatrische patiënten*



De beoordeling van de veiligheid van remdesivir bij kinderen van 4 weken en ouder en die minstens 3 kg wegen met COVID-19 is gebaseerd op gegevens uit een open-label klinisch fase 2/3-onderzoek (onderzoek GS-US-540-5823) waaraan 53 patiënten deelnamen die werden behandeld met remdesivir (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen kwamen overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar remdesivir bij volwassenen.

#### 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 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AB16

#### 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 het SARS-CoV-2-RNA-afhankelijke RNA-polymerase, wat resulteert in een vertraagde ketenterminatie tijdens replicatie van het virale RNA. Als een bijkomend mechanisme kan remdesivirtrifosfaat ook de virale RNA-synthese remmen na het inbouwen ervan in het virale RNA-template als gevolg van *read-through* door het virale polymerase, wat kan plaatsvinden in de aanwezigheid van hogere nucleotideconcentraties. Wanneer een remdesivir-nucleotide in het template van het virale RNA aanwezig is, neemt de efficiëntie waarmee het complementaire natuurlijke nucleotide wordt ingebouwd af, waardoor de virale RNA-synthese wordt geremd.

#### Antivirale activiteit

Remdesivir vertoonde *in vitro*-activiteit tegen een klinisch isolaat van SARS-CoV-2 in primaire menselijke luchtwegepitheelcellen met een EC<sub>50</sub> (50% effectieve concentratie) van 9,9 nM na een behandeling van 48 uur. Remdesivir remde de replicatie van SARS-CoV-2 in de continue humane longepitheelcellijnen Calu-3 en A549-hACE2 met EC<sub>50</sub>-waarden van respectievelijk 280 nM na 72 uur behandeling en 115 nM na 48 uur behandeling. De EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-waarden van remdesivir werden waargenomen met verhoogde concentraties van chloroquinefosfaat. Toenemende concentraties van chloroquinefosfaat verminderden de vorming van remdesivirtrifosfaat in A549-hACE2, HEp-2 en normale humane bronchiale epitheelcellen.

Op basis van *in vitro*-testen behield remdesivir vergelijkbare antivirale activiteit (< 2,5-voudige verandering) tegen klinische isolaten van SARS-CoV-2-varianten die de P323L-substitutie in de virale polymerase bevatten, waaronder varianten van Alfa (B.1.1.7), Bèta (B.1.351), Gamma (P.1), Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) en Zeta (P.2), vergeleken met isolaten van SARS-CoV-2 van een eerdere lijn (lijn A). Voor de klinische isolaten van de varianten van Delta (B.1.617.2) en Omikron (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 en BA.5) behield remdesivir ook antivirale activiteit (< 0,7-voudige verandering) vergeleken met isolaten van SARS-CoV-2 van lijn A. De antivirale activiteit van remdesivir tegen SARS-CoV-2-varianten wordt weergegeven in tabel 7.

**Tabel 7: Antivirale activiteit van remdesivir tegen klinische isolaten van SARS-CoV-2-varianten**

| SARS-CoV-2-lijn | Land eerst geïdentificeerd | WHO-nomenclatuur | Belangrijkste substituties | Remdesivir EC <sub>50</sub> (nM) | Factor verandering in gevoeligheid | Verandering in gevoeligheid   |
|-----------------|----------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| A               | VS                         | -                | -                          | 110                              | 1,0                                |                               |
| B.1.1.7         | VK                         | Alfa             | P323L                      | 192                              | 1,58                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| B.1.351         | Zuid-Afrika                | Bèta             | P323L                      | 141                              | 1,19                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| P.1             | Brazilië                   | Gamma            | P323L                      | 97                               | 0,82                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| B.1.617.2       | India                      | Delta            | P323L, G671S               | 70                               | 0,59                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| B.1.429         | VS                         | Epsilon          | P323L                      | 210                              | 1,94                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| P.2             | Brazilië                   | Zeta             | P323L                      | 151                              | 1,17                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| B.1.526         | VS                         | Iota             | P323L                      | 258                              | 2,33                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| B.1.617.1       | India                      | Kappa            | P323L                      | 77                               | 0,63                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| C.37            | Peru                       | Lambda           | P323L                      | 175                              | 1,37                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| B.1.1.529       | Zuid-Afrika                | Omikron          |                            |                                  |                                    |                               |
| BA.1            |                            |                  | P323L                      | 44                               | 0,45                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| BA.2            |                            |                  | P323L                      | 25                               | 0,23                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| BA.2.12.1       |                            |                  | P323L                      | 33                               | 0,20                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| BA.4            |                            |                  | P323L                      | 25                               | 0,15                               | Geen verandering <sup>a</sup> |
| BA.5            |                            |                  | P323L                      | 106                              | 0,66                               | Geen verandering <sup>a</sup> |

a < 2,5-voudige verandering is niet significant. Alle varianten vertonen geen vermindering van de gevoeligheid.

## Resistentie

### *In celcultuur*

Isolaten van SARS-CoV-2 met verminderde gevoeligheid voor remdesivir zijn geselecteerd in celcultuur. In één selectie met GS-441524, de modernucleoside van remdesivir, verschenen viruspools die combinaties van aminozuursubstituties tot expressie brengen bij V166A, N198S, S759A, V792I, C799F en C799R in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase, wat resulteerde in 2,7- tot 10,4-voudige EC<sub>50</sub>-veranderingen. Bij de individuele introductie in een wild-type recombinant virus door gerichte mutagenese, werd een 1,7- tot 3,5-voudig verminderde gevoeligheid voor remdesivir waargenomen. In een tweede selectie waarbij remdesivir een isolaat van SARS-CoV-2 gebruikte dat de P323L-substitutie in de virale polymerase bevat, verscheen één enkele aminozuursubstitutie bij V166L. Recombinante virussen met substituties bij alleen P323L of een combinatie van P323L+V166L vertoonden respectievelijk een 1,3- en 1,5-voudige verandering in de gevoeligheid voor remdesivir.

Profilering van resistentie tegen remdesivir in celcultuur met behulp van het muriene hepatitisvirus, een CoV bij knaagdieren, identificeerde twee 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 in celcultuur en onderdrukte SARS-CoV-pathogenese in een muismodel. Bij de individuele introductie in een SARS-CoV-2 recombinant virus resulteerden de corresponderende substituties bij F480L en V557L elk in een 2-voudig verminderde gevoeligheid voor remdesivir.

### *In klinische onderzoeken*

In het NIAID ACTT-1-onderzoek (CO-US-540-5776) was het aantal optredende substituties in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase bij patiënten die met Veklury werden behandeld vergelijkbaar met placebo bij 61 patiënten met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang. Bij 2 patiënten die met Veklury werden behandeld, werden substituties waargenomen in de RNA-afhankelijke RNA-polymerase die eerder werd geïdentificeerd in weerstandsselectie-experimenten (V792I of C799F) en geassocieerd met een lage verandering in de gevoeligheid voor remdesivir ( $\leq 3,4$ -voudig). Van de andere RNA-afhankelijke RNA-polymerase-substituties die werden waargenomen bij patiënten die met Veklury werden behandeld, werden er geen geassocieerd met resistentie tegen remdesivir.

In onderzoek GS-US-540-9012 was het aantal optredende substituties in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase bij patiënten die met Veklury werden behandeld vergelijkbaar met placebo bij 244 patiënten met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang. Bij één patiënt die met Veklury werd behandeld, deed zich één substitutie voor in de RNA-afhankelijke RNA-polymerase (A376V) en die werd geassocieerd met een afname van de gevoeligheid *in vitro* voor remdesivir (12,6-voudig). Van de andere substituties in de RNA-afhankelijke RNA-polymerase of andere eiwitten van het replicatie-transcriptiecomplex die werden waargenomen bij patiënten die met Veklury werden behandeld, werden er geen geassocieerd met resistentie tegen remdesivir.

In onderzoek GS-US-540-5823 bij patiënten met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang werden substituties in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase (A656P en G670V) waargenomen bij één van de 23 patiënten die werden behandeld met remdesivir. De waargenomen substituties werden niet geassocieerd met 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 1062 gehospitaliseerde patiënten deel: 159 patiënten (15%) met lichte/matige ziekte (15% in beide behandelingsgroepen) en 903 patiënten (85%) met ernstige ziekte (85% in beide behandelingsgroepen). Lichte/matige ziekte werd gedefinieerd als SpO<sub>2</sub> > 94% en een ademfrequentie < 24 ademhalingen/min zonder aanvullende zuurstof; ernstige ziekte werd gedefinieerd als SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94% bij kamerlucht, een ademfrequentie  $\geq$  24 ademhalingen/min en een zuurstofbehoefte, of een behoefte aan mechanische beademing. In totaal kregen 285 patiënten (26,8%) (n = 131 kregen remdesivir) mechanische beademing/extracorporele membraanoxygenatie (ECMO). 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 = 521), 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 (51%), obesitas (45%) en diabetes mellitus type 2 (31%); de verdeling van comorbiditeiten was vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen.

Ongeveer 38,4% (208/541) van de patiënten kreeg een 10-daagse behandelingskuur met remdesivir.

Het primaire klinische eindpunt was de tijd die nodig is om te herstellen, binnen 29 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. De mediane hersteltijd was 10 dagen in de remdesivir-groep vergeleken met 15 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,29; [95%-BI: 1,12 tot 1,49], p < 0,001).

Er werd geen verschil in hersteltijd gezien in het stratum van patiënten met lichte/matige ziekte bij inschrijving (n = 159). De mediane hersteltijd was 5 dagen in de remdesivir- en 7 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,10 [95%-BI: 0,8 tot 1,53]); de kans op verbetering in de ordinale schaal in de remdesivir-groep op dag 15, vergeleken met de placebogroep, was als volgt: oddsratio 1,2; [95%-BI: 0,7 tot 2,2, p = 0,562].

Onder patiënten met ernstige ziekte bij inschrijving (n = 903) was de mediane hersteltijd 12 dagen in de remdesivir-groep vergeleken met 19 dagen in de placebogroep (hersteltijd-ratio 1,34; [95%-BI: 1,14 tot 1,58]; p < 0,001); de kans op verbetering in de ordinale schaal in de remdesivir-groep op dag 15, vergeleken met de placebogroep, was als volgt: oddsratio 1,6; [95%-BI: 1,3 tot 2,0].

In totaal was de kans op herstel in de ordinale schaal hoger in de remdesivir-groep op dag 15 in vergelijking met de placebogroep (oddsratio 1,6; [95%-BI: 1,3 tot 1,9], p < 0,001).

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 8 wordt een post-hoc analyse van 29-daagse mortaliteit per ordinale schaal weergegeven.

**Tabel 8: 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<br>(N = 232)    | Placebo<br>(N = 203) | Remdesivir<br>(N = 95)   | Placebo<br>(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)  |                     |

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.

#### Onderzoek GS-US-540-5773 bij patiënten met ernstige COVID-19

In een gerandomiseerd, open-label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek 5773) bij patiënten van minstens 12 jaar oud met bevestigde SARS-CoV-2-infectie, zuurstofverzadiging van ≤ 94% bij kamerlucht en radiologisch bewijs van pneumonie werden 200 patiënten die 5 dagen lang remdesivir kregen vergeleken met 197 patiënten die 10 dagen lang remdesivir kregen. Alle patiënten kregen 200 mg remdesivir op dag 1 en 100 mg eenmaal daags op de volgende dagen, plus standaardzorg. Het primaire eindpunt was klinische status op dag 14, beoordeeld op een ordinale schaal van 7 punten uiteenlopend van ontslag uit het ziekenhuis tot toenemende niveaus van zuurstof- en beademingsondersteuning tot overlijden.

De kans op verbetering op dag 14 voor patiënten die gerandomiseerd waren naar een 10-daagse kuur van remdesivir, vergeleken met degenen die gerandomiseerd waren naar een 5-daagse kuur, was 0,67 (oddsratio); [95%-BI: 0,46 tot 0,98]. In dit onderzoek werd statistisch significante onbalans in de klinische status bij aanvang waargenomen. Na correctie voor verschillen tussen groepen bij aanvang was de kans op verbetering op dag 14 0,75 (oddsratio); [95%-BI: 0,51 tot 1,12]. Daarnaast waren er geen statistisch significante verschillen in herstelpercentages of mortaliteitspercentages in de 5-daagse en 10-daagse groepen als er eenmaal gecorrigeerd was voor verschillen tussen groepen bij aanvang. De mortaliteit na 28 dagen ongeacht de oorzaak was 12% tegenover 14% in respectievelijk de 5- en 10-daagse behandelingsgroep.

#### Onderzoek GS-US-540-9012 bij patiënten met bevestigde COVID-19 met een verhoogd risico op ziekteprogressie

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter klinisch onderzoek om de behandeling met remdesivir te evalueren in een poliklinische setting bij 562 patiënten onder wie 8 jongeren (van 12 jaar en ouder en met een gewicht van minstens 40 kg) met bevestigde COVID-19

en ten minste één risicofactor voor ziekteprogressie tot ziekenhuisopname. Risicofactoren voor ziekteprogressie omvatten: 60 jaar of ouder, chronische longziekte, hypertensie, cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, diabetes mellitus, obesitas, immuungecompromitteerde toestand, chronische lichte of matige nierziekte, chronische leverziekte, huidige kanker of sikkelcelziekte. Gevaccineerde patiënten werden uitgesloten van het onderzoek

Patiënten die met remdesivir werden behandeld, kregen 200 mg op dag 1 en 100 mg eenmaal daags op de volgende dagen voor een in totaal 3-daagse behandeling met intraveneuze toediening. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd, gestratificeerd naar verblijf in een deskundige verpleegkundige instelling (ja/nee), leeftijd (< 60 jaar vs. ≥ 60 jaar) en regio (VS vs. buiten de VS) naar toediening van remdesivir (n = 279) of een placebo (n = 283), plus standaardbehandeling.

Bij aanvang was de gemiddelde leeftijd 50 jaar (30% van de patiënten was 60 jaar of ouder); 52% was mannelijk, 80% was blank, 8% was zwart, 2% was Aziatisch, 44% was Spaans of Latijns-Amerikaans; de mediane body mass index was 30,7 kg/m<sup>2</sup>. De meest voorkomende comorbiditeiten waren diabetes mellitus (62%), obesitas (56%) en hypertensie (48%). De mediane duur (Q1, Q3) van de symptomen voorafgaand aan behandeling was 5 (3,6) dagen; de mediane virusbelasting was 6,3 log<sub>10</sub> kopieën/ml bij aanvang. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang waren in de remdesivir- en de placebobehandelingsgroepen in evenwicht. Uit een verkennende post-hoc-analyse van optionele biomarkermonsters bleek dat 14,8% van de patiënten bij aanvang serologisch positief was en dat 37,7% serologisch negatief was (47,5% gaf geen toestemming voor de optionele afname van biomarkers).

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname (gedefinieerd als ten minste 24 uur acute zorg) of mortaliteit na 28 dagen ongeacht de oorzaak. Voorvallen (COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of mortaliteit na 28 dagen ongeacht de oorzaak) kwamen voor bij 2 (0,7%) patiënten die met remdesivir werden behandeld, vergeleken met 15 (5,3%) patiënten die tegelijkertijd naar placebo werden gerandomiseerd, wat een vermindering van 87% van de COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of mortaliteit ongeacht de oorzaak aantoonde in vergelijking met placebo (hazardratio, 0,134 [95%-BI: 0,031 tot 0,586]; p = 0,0076). De absolute risicoreductie was 4,6% (95%-BI: 1,8% tot 7,5%). Er werden geen sterfgevallen waargenomen op dag 28. Zes van de 17 ziekenhuisopnames vonden plaats bij deelnemers met een bekende serostatus bij aanvang (serologisch positief: n = 0 in de remdesivir-groep en n = 2 in de placebogroep; serologisch negatief: n = 2 in de remdesivir-groep en n = 2 in de placebogroep). Elf van de 17 ziekenhuisopnames vonden plaats bij deelnemers met bij aanvang een onbekende serostatus in de placebogroep en geen in de remdesivir-groep. Er kan geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid in de subgroepen die naar serostatus zijn gestratificeerd vanwege het kleine aantal patiënten met een bekende serostatus en het lage totale aantal voorvallen.

## QT

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

## Pediatrische patiënten

Onderzoek GS-US-540-5823 is een open-label klinisch onderzoek met één arm waarin de farmacokinetiek en veiligheid van remdesivir werden geëvalueerd bij pediatrische patiënten van minstens 28 dagen oud en een gewicht van minstens 3 kg met COVID-19 (n=53). De eindpunten voor de werkzaamheid waren secundair en werden beschrijvend geanalyseerd en dienen derhalve met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Het onderzoek loopt nog.

Patiënten met een gewicht van ≥ 40 kg kregen 200 mg remdesivir op dag 1 gevolgd door remdesivir 100 mg eenmaal daags op de daaropvolgende dagen (d.w.z. de dosis voor volwassenen); patiënten met een gewicht van ≥ 3 kg tot < 40 kg kregen remdesivir 5 mg/kg op dag 1 gevolgd door remdesivir 2,5 mg/kg eenmaal daags op de daaropvolgende dagen. De mediane (spreiding) blootstelling aan remdesivir was 5 (1; 10) dagen.

Bij aanvang was de mediane leeftijd 7 jaar (spreiding: 0,1 tot 17 jaar); 57% was vrouw, het mediane gewicht was 24,6 kg (spreiding: 4 kg tot 192 kg). In totaal 19 patiënten (37%) hadden overgewicht (BMI-voor-leeftijd  $\geq$  95e percentiel); 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) en 4 (80%) patiënten in respectievelijk cohort 1, 2, 3, 4 en 8. Bij aanvang kregen in totaal 12 patiënten (23%) invasieve mechanische beademing (score van 2 op een ordinale schaal van 7 punten), 18 (34%) kregen niet-invasieve beademing of high-flow zuurstof (score van 3); 10 (19%) kregen low-flow zuurstof (score van 4) en 13 (25%) kregen kamerlucht (score van 5). De totale mediane (Q1, Q3) duur van de symptomen en de ziekenhuisopname vóór de eerste dosis remdesivir bedroeg respectievelijk 5 (3, 7) dagen en 1 (1, 3) dag.

In de totale populatie van het onderzoek was de mediane (Q1, Q3) verandering in klinische toestand (beoordeeld op een ordinale schaal van 7 punten uiteenlopend van overlijden [score van 1] tot ontslag uit het ziekenhuis [score van 7]) ten opzichte van de aanvang +2,0 (1,0; 4,0) punten op dag 10. Van diegenen met een ordinale score van  $\leq$  5 punten bij aanvang was het percentage met een verbetering van  $\geq$  2 punten in de klinische status op dag 10 75,0% (39/52); de mediane (Q1, Q3) tijd tot herstel was 7 (5, 16) dagen. In totaal werd 60% van de patiënten uit het ziekenhuis ontslagen op dag 10. De meeste patiënten, 92% (49/53), kregen behalve remdesivir minstens 1 gelijktijdig geneesmiddel voor de behandeling van COVID-19, waaronder immunomodulatoren en ontstekingsremmers. Tijdens het onderzoek zijn drie patiënten overleden.

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 en 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 93% gebonden aan humane plasma-eiwitten (ex-vivogegevens) met een vrije fractie van 6,4% tot 7,4%. De binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie in het bereik van 1 tot 10  $\mu$ M, zonder aanwijzingen voor verzadiging van remdesivir-binding. Na een eenmalige dosis van 150 mg [ $^{14}$ C]-remdesivir aan gezonde proefpersonen was 15 minuten na de start van de infusie de bloed/plasma-ratio van [ $^{14}$ 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 metabooliet, GS-704277. In de lever zijn carboxylesterase 1 en cathepsine A de esterasen die verantwoordelijk zijn voor respectievelijk 80% en 10% van het remdesivir-metabolisme. 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 nucleosidemetabooliet GS-441524, die zelf niet efficiënt opnieuw wordt gefosforyleerd. Decyanering van remdesivir en/of zijn metabolieten, gevolgd door een door rhodaan gemedieerde omzetting, genereert thiocynaat anion. De thiocynaatspiegels die na toediening van 100 mg en 200 mg remdesivir werden gedetecteerd, bleken aanzienlijk lager te zijn dan de endogene niveaus in menselijk 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.

### Farmacokinetische eigenschappen van remdesivir en metabolieten bij volwassenen met COVID-19

Tabel 9 geeft een overzicht van farmacokinetische blootstellingen voor remdesivir en metabolieten bij volwassenen met COVID-19.

**Tabel 9: FK-parameters<sup>a</sup> van meervoudige doses remdesivir en metabolieten (GS-441524 en GS-704277) na i.v. toediening van remdesivir 100 mg aan volwassenen met COVID-19**

| Parameters Gemiddeld <sup>b</sup> (95%-BI) | Remdesivir        | GS-441524         | GS-704277      |
|--|-------------------|-------------------|----------------|
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                   | 2700 (2440; 2990) | 143 (135; 152)    | 198 (180; 218) |
| AUC <sub>tau</sub> (ng•uur/ml)             | 1710 (1480; 1980) | 2410 (2250; 2580) | 392 (348; 442) |
| C <sub>tau</sub> (ng/ml)                   | NM                | 61,5 (56,5; 66,8) | NM             |

BI = betrouwbaarheidsinterval; NM = niet meetbaar (24 uur na dosis)

a. FK-populatieschatting voor 30 minuten intraveneuze infusie met remdesivir gedurende 3 dagen (onderzoek GS-US-540-9012, n=147).

b. Geometrisch gemiddelde schattingen

### Andere speciale populaties

#### *Geslacht, ras en leeftijd*

Op basis van geslacht, ras en leeftijd werden farmacokinetische verschillen betreffende de blootstelling van remdesivir geëvalueerd met behulp van een farmacokinetische populatie-analyse. Geslacht en ras hadden geen invloed op de farmacokinetiek van remdesivir en de metabolieten ervan (GS-704277 en GS-441524). Farmacokinetische blootstellingen van de GS-441524-metabooliet waren in bescheiden mate verhoogd bij in het ziekenhuis opgenomen COVID-19-patiënten ≥ 60 jaar, echter is bij deze patiënten geen dosisaanpassing nodig.

#### *Pediatrie patiënten*

Populatie-farmacokinetische modellen voor remdesivir en de circulerende metabolieten ervan (GS-704277 en GS-441524), opgesteld aan de hand van samengevoegde gegevens uit onderzoeken bij gezonde proefpersonen en bij volwassen en pediatrie patiënten met COVID-19, werden gebruikt om de farmacokinetische blootstellingen te voorspellen bij 50 pediatrie patiënten van ≥ 28 dagen tot < 18 jaar oud en met een gewicht van ≥ 3 kg (onderzoek GS-US-540-5823) (tabel 10). De geometrische gemiddelde blootstellingen (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub> en C<sub>tau</sub>) voor deze patiënten waren bij de toegediende doses hoger voor remdesivir (44% tot 147%), GS-441524 (-21% tot 25%) en GS-704277 (7% tot 91%) dan die bij volwassen gehospitaliseerde patiënten met COVID-19. De toenames werden niet als klinisch significant beschouwd.

**Tabel 10: Farmacokinetische parameters<sup>a</sup> – Schatting bij steady state in plasma van remdesivir, GS-441524 en GS-704277 bij pediatrische en volwassen gehospitaliseerde COVID-19-patiënten**

| Parameters gemiddeld <sup>b</sup> | Pediatrische patiënten                             |  |   |   |  | Volwassen gehospitaliseerde patiënten (N=277) |
|-----------------------------------|--|--|---|---|--|---|
|                                   | Cohort 1   | Cohort 8                                   | Cohort 2  | Cohort 3  | Cohort 4   |   |
|                                   | 12 tot < 18 jaar en een gewicht van ≥ 40 kg (N=12) | < 12 jaar en een gewicht van ≥ 40 kg (N=5) | 28 dagen tot < 18 jaar en een gewicht van 20 tot < 40 kg (N=12) | 28 dagen tot < 18 jaar en een gewicht van 12 tot < 20 kg (N=11) | 28 dagen tot < 18 jaar en een gewicht van 3 tot < 12 kg (N=10) |   |
| <b>Remdesivir</b>                 |  |  |   |   |  |   |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)          | 3910   | 3920                                       | 5680  | 5530  | 4900   | 2650  |
| AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)      | 2470   | 2280                                       | 3500  | 3910  | 2930   | 1590  |
| <b>GS-441524</b>                  |  |  |   |   |  |   |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)          | 197  | 162  | 181   | 158   | 202  | 170   |
| AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)      | 3460   | 2640                                       | 2870  | 2400  | 2770   | 3060  |
| C <sub>tau</sub> (ng/ml)          | 98,3   | 76,2                                       | 73,8  | 69,4  | 78,4   | 78,4  |
| <b>GS-704277</b>                  |  |  |   |   |  |   |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)          | 307  | 278  | 423   | 444   | 390  | 233   |
| AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)      | 815  | 537  | 754   | 734   | 691  | 501   |

a FK-parameters werden gesimuleerd aan de hand van FK-populatiemodellering met een duur van 0,5 uur voor infusies met remdesivir.

b Geometrische gemiddelde schattingen.

Pediatrische gehospitaliseerde patiënten zijn uit onderzoek GS-US-540-5823; de patiënten kregen 200 mg op dag 1 gevolgd door remdesivir 100 mg eenmaal daags op de daaropvolgende dagen (cohort 1 en 8) of 5 mg/kg op dag 1 gevolgd door remdesivir 2,5 mg/kg eenmaal daags op de daaropvolgende dagen (cohort 2-4) voor een totale behandelingsduur van ten hoogste 10 dagen.

Volwassen gehospitaliseerde patiënten zijn uit onderzoek CO-US-540-5844 (een gerandomiseerd fase 3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en antivirale activiteit van remdesivir bij patiënten met ernstige COVID-19); de patiënten kregen 200 mg op dag 1 gevolgd door remdesivir 100 mg eenmaal daags op de daaropvolgende dagen (een totale behandelingsduur van 10 dagen).

#### *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.

#### *Ziekenhuisopname*

Farmacokinetische blootstellingen aan remdesivir bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met ernstige COVID-19-longontsteking lagen over het algemeen binnen het bereik van de blootstelling bij niet in het ziekenhuis opgenomen patiënten. De niveaus van metabolieten GS-704277 en GS-441524 waren in bescheiden mate verhoogd.

#### *Interacties*

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 is *in vitro* geen tijdsafhankelijke remmer van CYP450-enzymen.



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 UGT1A3, -1A4, -1A6, -1A9 of -2B7 door remdesivir of de metabolieten ervan, GS-441524 en GS-704277. *In vitro* werd UGT1A1 geremd door remdesivir, maar niet door de metabolieten ervan.

Voor GS-441524 en GS-704277 was UGT1A3 het enige enzym waarvoor metabolisme kon worden gemeten.

Remdesivir inhibeerde OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 en OATP1B3 *in vitro* (zie rubriek 4.5). 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 blootstellingen (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 na intraveneuze toediening bij de aanbevolen dosis voor mensen (RHD, *recommended human dose*).

#### Carcinogenese

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

#### Mutagenese

Remdesivir was niet genotoxisch in een testreeks, inclusief bacteriële mutageniteit, 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 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.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine  
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH) (E507)  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) (E524)

### 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

4 jaar

#### Gereconstitueerde en verdunde oplossing voor infusie

Bewaar verdunde remdesivir-oplossing voor infusie maximaal 24 uur bij een temperatuur beneden 25°C of maximaal 48 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.
- Gebruik alleen **steriel water** voor injectie om remdesivir-poeder te reconstitueren.
- 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 aanbevolen om, indien mogelijk, onmiddellijk na bereiding toe te dienen.

#### *Volwassenen en pediatrische patiënten (met een gewicht van minstens 40 kg)*

- Gebruik tabel 11 om het juiste volume natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

**Tabel 11: Aanbevolen verdunningsinstructies – gereconstitueerd remdesivir-poeder voor 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%) | Benodigd volume gereconstitueerd remdesivir |
|-------------------------------|--|---|---|
| 200 mg<br>(2 injectieflacons) | 250 ml   | 40 ml   | 2 × 20 ml                                   |
|                               | 100 ml   | 40 ml   | 2 × 20 ml                                   |
| 100 mg<br>(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 11, met behulp van de juiste maat spuit en naald.
- Zuig het benodigde volume gereconstitueerd remdesivir op met behulp van de juiste maat spuit, zie tabel 11. Gooi het ongebruikte deel dat in de remdesivir-injectieflacon is achtergebleven weg.
- Breng het benodigde volume gereconstitueerd remdesivir over in de geselecteerde infuuszak.
- Keer de zak voorzichtig 20 keer om, om de inhoud goed te mengen. Niet schudden.
- De bereide oplossing is 24 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of 48 uur in de koelkast bij 2°C tot 8°C.

#### *Pediatrische patiënten (van minstens 4 weken oud en een gewicht van 3 kg tot minder dan 40 kg)*

- Verdun het 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivir-concentraat verder tot een vaste concentratie van 1,25 mg/ml met 0,9% natriumchloride.
- Het totale vereiste infusievolume van de 1,25 mg/ml remdesivir-oplossing voor infusie wordt berekend aan de hand van de pediatrische, op het gewicht gebaseerde toedieningsschema's van 5 mg/kg voor de oplaaddosis en 2,5 mg/kg voor elke onderhoudsdosis.
- Voor toediening bij pediatrische patiënten moeten kleine infuuszakken met 0,9% natriumchloride (bijv. 25, 50 of 100 ml) of een juiste maat spuit worden gebruikt. De aanbevolen dosis wordt toegediend via intraveneuze infusie met een totaal volume dat afhankelijk is van de dosis om de doelconcentratie remdesivir van 1,25 mg/ml te bereiken.
- Voor toediening van volumes van <50 ml kan een spuit worden gebruikt.

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

Datum van laatste verlenging: 12 april 2022

## **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**

## **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.

## **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.

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

## **A. ETIKETERING**



**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 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.

**Indien Veklury is voorgeschreven aan uw kind, houd er dan rekening mee dat alle informatie in deze bijsluiter aan uw kind is gericht (lees in dit geval “uw kind” in plaats van “u”).**

#### **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 om COVID-19 te behandelen bij:

- volwassenen en kinderen (van minstens 4 weken oud die minstens 3 kg wegen) 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 bij het begin van de behandeling).
- volwassenen en kinderen (die minstens 40 kg wegen) die geen extra zuurstof nodig hebben bij het ademen en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19.

#### **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 neemt 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.
- **als u een verminderde afweer heeft.** Uw arts kan u nauwkeuriger monitoren als uw afweersysteem niet naar behoren werkt om er zeker van te zijn dat de behandeling werkt.

### **Reacties na de infusie**

Veklury kan allergische reacties tijdens en na de infusie veroorzaken, zoals anafylactische reacties (plotselinge levensbedreigende allergische reacties). Allergische reacties zijn zelden gezien. Hoe vaak anafylactische reacties voorkomen, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. 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 of verpleegkundige meteen als u een van deze effecten opmerkt.

### **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 en hoe snel het bloed stolt. Toediening van Veklury zal worden gestaakt als bij u tijdens de behandeling tekenen van nier- of leverschade optreden. Zie rubriek 4 (*Mogelijke bijwerkingen*).

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

Veklury mag niet worden toegediend aan kinderen die jonger zijn dan 4 weken of aan kinderen die minder dan 3 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 Veklury.

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

### **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 Veklury.**

**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.

### **Aanbevolen dosering voor volwassenen en kinderen**

|   | <b>Volwassenen</b> | <b>Kinderen (die minstens 40 kg wegen)</b> | <b>Kinderen van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg maar minder dan 40 kg wegen)</b> |
|---|--------------------|--|--|
| <b>Dag 1</b><br>(een enkelvoudige startdosis) | 200 mg             | 200 mg                                     | 5 mg per kg lichaamsgewicht  |
| <b>Vanaf dag 2</b><br>(één keer per dag)      | 100 mg             | 100 mg                                     | 2,5 mg per kg lichaamsgewicht  |

### **Hoelang de behandeling duurt**

|  | <b>Volwassenen</b>   | <b>Kinderen (die minstens 40 kg wegen)</b>   | <b>Kinderen van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg maar minder dan 40 kg wegen)</b> |
|--|--|--|--|
| Patiënten die <b>longontsteking</b> hebben en die <b>extra zuurstof nodig hebben</b>   | Dagelijks gedurende <b>minstens 5 dagen</b> . Kan worden verlengd tot maximaal <b>10 dagen in totaal</b> . | Dagelijks gedurende <b>minstens 5 dagen</b> . Kan worden verlengd tot maximaal <b>10 dagen in totaal</b> . | Dagelijks gedurende <b>maximaal 10 dagen in totaal</b> .                                 |
| Patiënten die <b>geen extra zuurstof nodig hebben</b> en een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van ernstige COVID-19 | Dagelijks gedurende <b>3 dagen</b> , te beginnen binnen 7 dagen na het verschijnen van COVID-19-klachten.  | Dagelijks gedurende <b>3 dagen</b> , te beginnen binnen 7 dagen na het verschijnen van COVID-19-klachten.  | Niet van toepassing.   |

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.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn of worden:

### **Zelden**

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

- Allergische reacties tijdens en na de infusie. De klachten kunnen bestaan uit:
  - Veranderingen in de bloeddruk of hartslag
  - Lage zuurstofspiegel 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

### **Niet bekend**

(frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Anafylactische reacties, anafylactische shock (plotselinge levensbedreigende allergische reacties)

De klachten zijn dezelfde als bij allergische reacties, maar de reactie is heviger en vereist onmiddellijke medische zorg.

- Tragere hartslag dan normaal (sinusbradycardie)

→ **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u een van deze effecten opmerkt.

### **Andere bijwerkingen:**

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

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

- Bij bloedonderzoek kan de concentratie leverenzymen, *transaminasen* genoemd, verhoogd zijn
- Uit bloedonderzoek kan blijken dat het langer duurt voordat uw bloed stolt

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

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

- Hoofdpijn
- Misselijkheid (nausea)
- Huiduitslag

#### **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?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- **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 24 uur bij een temperatuur beneden 25°C of maximaal 48 uur in een koelkast worden bewaard. De tijd tussen verdunning en toediening dient maximaal 48 uur te bedragen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**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 (Northern Ireland)**

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

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

## 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 wordt gebruikt voor de behandeling van COVID-19 bij:

- volwassenen en pediatrie patiënten (van minstens 4 weken oud die minstens 3 kg wegen) met longontsteking die aanvullend zuurstof nodig hebben (zuurstoftoediening met lage of hoge flow of andere niet-invasieve beademing bij het begin van de behandeling)
- volwassenen en pediatrie patiënten (die minstens 40 kg wegen) die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19

Veklury moet via intraveneuze infusie worden toegediend in een totaal volume van 25 ml, 50 ml, 100 ml of 250 ml 0,9% natriumchloride gedurende 30 tot 120 minuten.

**Tabel 1: Aanbevolen dosis bij volwassenen en pediatrie patiënten**

|   | Volwassenen | Pediatrie patiënten<br>(die minstens 40 kg<br>wegen) | Pediatrie patiënten van<br>minstens 4 weken oud (die<br>minstens 3 kg maar minder<br>dan 40 kg wegen) |
|---|-------------|--|---|
| <b>Dag 1</b><br>(een enkelvoudige<br>oplaaddosis) | 200 mg      | 200 mg   | 5 mg/kg   |
| <b>Vanaf dag 2</b><br>(eenmaal daags)             | 100 mg      | 100 mg   | 2,5 mg/kg   |

**Tabel 2: Duur van de behandeling**

|  | <b>Volwassenen</b>   | <b>Pediatrische patiënten (die minstens 40 kg wegen)</b>   | <b>Pediatrische patiënten van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg maar minder dan 40 kg wegen)</b> |
|--|--|--|--|
| <b>Patiënten met pneumonie die aanvullende zuurstof nodig hebben</b>   | Dagelijks gedurende <b>minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.</b>  | Dagelijks gedurende <b>minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.</b>  | Dagelijks gedurende <b>maximaal 10 dagen in totaal.</b>  |
| <b>Patiënten die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19</b> | Dagelijks gedurende <b>3 dagen</b> , te beginnen zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose van COVID-19 en binnen 7 dagen na het verschijnen van de symptomen. | Dagelijks gedurende <b>3 dagen</b> , te beginnen zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose van COVID-19 en binnen 7 dagen na het verschijnen van de symptomen. | Niet van toepassing.   |

Het poeder dient onder aseptische omstandigheden met steriel 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 leverfunctie, nierfunctie en protrombintijd (PT) van alle patiënten te worden gecontroleerd.

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.
- Gebruik alleen **steriel water** voor injectie om remdesivir-poeder te reconstitueren.
- 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.

### **Verdunningsinstructies voor volwassenen en pediatrische patiënten die minstens 40 kg wegen**

Gebruik tabel 3 om het juiste volume natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

**Tabel 3: 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<br>(2 injectieflacons) | 250 ml                                 | <b>40 ml</b>  | 2 × 20 ml                       |
|                               | 100 ml                                 | <b>40 ml</b>  | 2 × 20 ml                       |
| 100 mg<br>(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 3.
- Zuig het vereiste volume gereconstitueerd Veklury uit de injectieflacon met behulp van de juiste maat spuit. Zie tabel 3.
- 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 24 uur stabiel bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of 48 uur in de koelkast (2°C tot 8°C).

### **Verdunningsinstructies voor pediatrische patiënten van minstens 4 weken oud en die minstens 3 kg maar minder dan 40 kg wegen**

- Verdun het 100 mg/20 ml (5 mg/ml) remdesivir-concentraat verder tot een vaste concentratie van 1,25 mg/ml met 0,9% natriumchloride.
- Het totale vereiste infusievolume van de 1,25 mg/ml remdesivir-oplossing voor infusie wordt berekend aan de hand van de pediatrische, op het gewicht gebaseerde toedieningsschema's van 5 mg/kg voor de oplaaddosis en 2,5 mg/kg voor elke onderhoudsdosis.
- Voor toediening bij pediatrische patiënten moeten kleine infuuszakken met 0,9% natriumchloride (bijv. 25, 50 of 100 ml) of een juiste maat spuit worden gebruikt. De aanbevolen dosis wordt toegediend via intraveneuze infusie met een totaal volume dat afhankelijk is van de dosis om de doelconcentratie remdesivir van 1,25 mg/ml te bereiken.
- Voor toediening van volumes van <50 ml kan een spuit worden gebruikt.

### **Toediening van de infusie**

- Gebruik het onder omstandigheden waarbij behandeling van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, mogelijk is.
- Dien de verdunde oplossing gedurende 30 tot 120 minuten toe met een snelheid zoals is beschreven in tabel 4 of tabel 5.
- 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 4: Infusiesnelheid bij volwassenen en pediatrie patiënten die 40 kg of meer wegen**

| 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     |

**Tabel 5: Infusiesnelheid bij pediatrie patiënten van minstens 4 weken oud die minstens 3 kg, maar minder dan 40 kg wegen**

| Volume infuuszak | Infusietijd | Infusiesnelheid <sup>a</sup> |
|------------------|-------------|------------------------------|
| 100 ml           | 30 min      | 3,33 ml/min                  |
|                  | 60 min      | 1,67 ml/min                  |
|                  | 120 min     | 0,83 ml/min                  |
| 50 ml            | 30 min      | 1,67 ml/min                  |
|                  | 60 min      | 0,83 ml/min                  |
|                  | 120 min     | 0,42 ml/min                  |
| 25 ml            | 30 min      | 0,83 ml/min                  |
|                  | 60 min      | 0,42 ml/min                  |
|                  | 120 min     | 0,21 ml/min                  |

a De infusiesnelheid kan worden aangepast op basis van het totale volume dat via infusie moet worden toegediend.

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

- Controleer de patiënt tijdens en na de infusie op bijwerkingen, volgens de lokale medische praktijk.
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden 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 24 uur bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of maximaal 48 uur in een koelkast (2°C tot 8°C) worden bewaard. De tijd tussen verdunning en toediening dient maximaal 48 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 .