

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 pediatrische patiënten

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

Tabel 2: Duur van de behandeling

	Volwassenen	Pediatrische patiënten (die minstens 40 kg wegen)	Pediatrische patiënten van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg, maar minder dan 40 kg wegen)
Patiënten met pneumonie die aanvullende zuurstof nodig hebben	Dagelijks gedurende minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.	Dagelijks gedurende minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.	Dagelijks gedurende maximaal 10 dagen in totaal.
Patiënten die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19	Dagelijks gedurende 3 dagen , 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 3 dagen , 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

Er is geen dosisaanpassing van remdesivir nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis, inclusief degenen die dialyse ondergaan. De veiligheidsgegevens bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierziekte (ESRD, *end stage renal disease*) zijn echter beperkt (zie rubriek 4.4) en gebaseerd op een 5-daagse behandelingsduur. Voor de timing van toediening van remdesivir hoeft geen rekening te worden gehouden met dialyse (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van remdesivir nodig bij patiënten met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B, C) (zie rubriek 5.2). De veiligheidsgegevens bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn echter beperkt en alleen gebaseerd op toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg.

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

a 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.

Nierfunctiestoornis

Zoals klinisch aangewezen, moet bij patiënten vóór het starten met remdesivir en gedurende de behandeling ermee, de eGFR worden bepaald. De veiligheidsgegevens van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en ESRD die tijdens onderzoek GS-US-540-5912 werden gemeld, waren vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van remdesivir. Er zijn echter beperkte veiligheidsgegevens bij deze patiëntenpopulatie. Rekening houdend met de significant hogere blootstelling aan de metaboliet GS-441524, dienen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en ESRD daarom tijdens de behandeling met remdesivir nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 5.2).

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

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

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

Dit geneesmiddel bevat 212 mg natrium per dosis van 100 mg, overeenkomend met 10,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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 Dosis (mg)	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Cyclosporine 400 enkelvoudige dosis	Remdesivir: $C_{\max}$ ↑49% $AUC_{\inf}$ ↑89% GS-704277: $C_{\max}$ ↑151% $AUC_{\inf}$ ↑197% GS-441524: $C_{\max}$ ↑17% $AUC_{\inf}$ ↔ 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 300 tweemaal daags	Remdesivir: $C_{\max}$ ↓13% $AUC_{\inf}$ ↓8% GS-704277: $C_{\max}$ ↔ $AUC_{\inf}$ ↔ GS-441524: $C_{\max}$ ↔ $AUC_{\inf}$ ↓17% 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

Remdesivir is geen klinisch relevante remmer van CYP3A4, OATP1B1 en OATP1B3. *In vitro* is remdesivir een remmer van UGT1A1, MATE1, OAT3 en OCT1; er worden echter geen klinisch significante interacties tussen geneesmiddelen verwacht met remdesivir en substraten van deze enzymen of transporteiwitten.

Remdesivir is geen klinisch relevante inductor van CYP3A4. Remdesivir induceerde CYP1A2 *in vitro*; er wordt echter geen klinisch significante interactie tussen geneesmiddelen verwacht met remdesivir en CYP1A2-substraten.

Er zijn onderzoeken naar interactie tussen geneesmiddelen uitgevoerd met remdesivir. Tabel 6 geeft een overzicht van het effect van remdesivir op de farmacokinetiek van de onderzochte geneesmiddelen.

Tabel 6: Effect van remdesivir op andere geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel Dosis (mg)	Remdesivir Dosis (mg)	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Midazolam 2,5 enkelvoudige dosis	200 enkelvoudige dosis	C_{max} ↑29% ^a AUC_{inf} ↑20% ^a Er is geen remming te verwachten wanneer remdesivir gelijktijdig wordt toegediend met substraat van CYP3A	De dosis remdesivir hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met substraat van CYP3A
Midazolam 2,5 enkelvoudige dosis	200 enkelvoudige dosis gevolgd door 100 eenmaal daags (10 doses) ^b	C_{max} ↑45% ^c AUC_{inf} ↑30% ^c Er is geen inductie te verwachten wanneer remdesivir gelijktijdig wordt toegediend met substraat van CYP3A	
Pitavastatine 2 enkelvoudige dosis	200 enkelvoudige dosis	C_{max} ↑5% ^a AUC_{inf} ↑17% ^a Er is geen remming te verwachten wanneer remdesivir gelijktijdig wordt toegediend met substraat van OATP1B1/OATP1B3	De dosis remdesivir hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met substraat van OATP1B1/OATP1B3

OPMERKING: Onderzoek naar interactie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.

- a. Geen effect = 1,00 (0,80-1,25).
- b. Midazolam toegediend met de laatste dosis remdesivir.
- c. Geen effect = 1,00 (0,70-1,43).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van remdesivir bij zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten). De meeste blootstellingen vonden plaats in het tweede, derde of een onbekend trimester en de beschikbare gegevens wijzen niet op enig risico.

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).

Vanwege zeer beperkte ervaring mag remdesivir niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling ermee noodzakelijk maakt. Gebruik in het tweede en derde trimester van de zwangerschap kan worden overwogen.

Het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling moet worden overwogen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Borstvoeding

Remdesivir en de belangrijkste metaboliet ervan worden na intraveneuze toediening in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Er wordt geen klinisch effect op de zuigeling verwacht vanwege de lage overdracht in moedermelk en een slechte orale biologische beschikbaarheid.

Omdat de klinische ervaring beperkt is, moet er een beslissing worden genomen over borstvoeding tijdens de behandeling na een zorgvuldige individuele beoordeling van de baten-risicoverhouding.

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 7 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 7: 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>Maagdarmsstelselaandoeningen</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 alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) of allebei bij proefpersonen die remdesivir kregen 1,25 tot 2,5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) (10%) of 2,5 tot 5 keer ULN (4%). In klinische onderzoeken bij patiënten met COVID-19 was de incidentie van verhoogde transaminasen vergelijkbaar bij patiënten die met remdesivir werden behandeld in vergelijking met placebo of standaardbehandeling.

Protrombinetijd verlengd

In een klinisch onderzoek (NIAID ACTT-1) bij patiënten met COVID-19 was de incidentie van verlengde protrombinetijd of INR (hoofdzakelijk minder dan 2 keer ULN) hoger bij proefpersonen die remdesivir kregen in vergelijking met placebo. Er werd geen verschil waargenomen in de incidentie van bloedingen tussen de twee groepen. 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.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

In onderzoek GS-US-540-5912 kregen 163 in het ziekenhuis opgenomen patiënten met bevestigde COVID-19 en acuut nierletsel, chronische nieraandoening of ESRD die hemodialyse ondergingen remdesivir gedurende maximaal 5 dagen (zie rubriek 4.4 en 5.2). De veiligheidsgegevens bij deze patiënten waren vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van remdesivir. In hetzelfde onderzoek was de incidentie van verlengde protrombinetijd of INR hoger bij patiënten die met remdesivir werden behandeld dan bij placebo, zonder waargenomen verschil in de incidentie van bloeding tussen de twee groepen (zie rubriek 5.1).

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. In één klinisch farmacologisch onderzoek werd 600 mg remdesivir toegediend als een enkelvoudige dosis gedurende 30 minuten, overeenkomend met 3 keer de therapeutische oplaaddosis van 200 mg, aan 60 gezonde proefpersonen. Misselijkheid en/of braken (graad 1-2) werd gemeld bij 33 (55%) proefpersonen. Eén proefpersoon (2%) had verhoogde ASAT en ALAT (graad 4) zonder verhoging van bilirubine.

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 adenosintrifosfaat (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 EC₅₀ (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 EC₅₀-waarden van respectievelijk 280 nM na 72 uur behandeling en 115 nM na 48 uur behandeling. De EC₅₀-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 EC₅₀-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 (EC₅₀-voudige verandering in waarden onder de 2,8-voudige *in vitro*-gevoeligheidsgrens) tegen klinische isolaten van SARS-CoV-2-varianten vergeleken met een isolaat van SARS-CoV-2 van een eerdere lijn (lijn A), waaronder varianten van Alfa (B.1.1.7), Bèta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) en Omikron (waaronder B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 en XBF). Voor deze varianten varieerde de EC₅₀-voudige verandering in waarden van 0,2 tot 2,3 vergeleken met het isolaat van SARS-CoV-2 van een eerdere lijn (lijn A). Met behulp van het SARS-CoV-2-repliconsysteem behield remdesivir vergelijkbare antivirale activiteit (EC₅₀-voudige verandering in waarden onder de 2,5-voudige *in vitro*-gevoeligheidsgrens) tegen Omikron-subvarianten BA.2.86 en XBB.1.9.2 vergeleken met het wild-type referentiereplicon (lijn B).

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 EC₅₀-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 murine 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 remdesivir werden behandeld vergelijkbaar met placebo bij 61 patiënten met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang. Bij 2 patiënten die met remdesivir 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 remdesivir werden behandeld, werden er geen geassocieerd met resistentie tegen remdesivir.

In onderzoek GS-US-540-5773, bij 19 patiënten die met remdesivir werden behandeld met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang, werden bij 4 patiënten substituties in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase (nsp12) waargenomen. De substituties T76I, A526V, A554V en C697F werden niet geassocieerd met resistentie tegen remdesivir ($\leq 1,45$ -voudige verandering in gevoeligheid). Het effect van substitutie E665K op de gevoeligheid voor remdesivir kon niet worden vastgesteld vanwege een gebrek aan replicatie.

In onderzoek GS-US-540-9012 was het aantal optredende substituties in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase bij patiënten die met remdesivir werden behandeld vergelijkbaar met placebo bij 244 patiënten met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang. Bij één patiënt die met remdesivir 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 remdesivir werden behandeld, werden er geen geassocieerd met resistentie tegen remdesivir.

Van de 60 patiënten met beschikbare sequentiegegevens bij aanvang en na aanvang in onderzoek GS-US-540-5912, kwamen substituties in de virale RNA-afhankelijke RNA-polymerase voor bij 8 patiënten die werden behandeld met remdesivir. Bij 4 patiënten die werden behandeld met remdesivir kwamen substituties in de RNA-afhankelijke RNA-polymerase (M794I, C799F of E136V) voor. Deze waren geassocieerd met verminderde gevoeligheid voor remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ -voudig). Geen andere substituties in de RNA-afhankelijke RNA-polymerase die werden gedetecteerd bij met remdesivir behandelde patiënten werden geassocieerd met resistentie voor 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 $SpO_2 > 94\%$ en een ademfrequentie < 24 ademhalingen/min zonder aanvullende zuurstof; ernstige ziekte werd gedefinieerd als $SpO_2 \leq 94\%$ bij kamerlucht, een ademfrequentie ≥ 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^a bij aanvang—
NIAID ACTT-1-onderzoek**

	Ordinale score bij aanvang			
	5		6	
	Low-flow zuurstof vereist		High-flow zuurstof of niet-invasieve mechanische beademing vereist	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
29-daagse mortaliteit	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard-ratio^b (95%-BI)	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 $\leq 94\%$ 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 sikkcelziekte. 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/m². 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 log₁₀ 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.

Onderzoek GS-US-540-5912 bij patiënten met COVID-19 en nierfunctiestoornis

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (onderzoek GS-US-540-5912) werd remdesivir 200 mg eenmaal daags gedurende 1 dag, gevolgd door remdesivir 100 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen (gedurende in totaal maximaal 5 dagen intraveneus toegediende therapie) geëvalueerd bij 243 in het ziekenhuis opgenomen volwassen patiënten met bevestigde COVID-19 en nierfunctiestoornis. Het onderzoek werd gedaan bij 90 patiënten (37%) met acute nierschade (gedefinieerd als een verhoging van 50% in serumcreatinine binnen een periode van 48 uur die ondanks ondersteunende zorg ≥ 6 uur aanhield), 64 patiënten (26%) met een chronische nieraandoening (eGFR < 30 ml/minuut) en 89 patiënten (37%) met ESRD (eGFR < 15 ml/minuut) die hemodialyse nodig hadden. Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd, gestratificeerd naar ESRD, behoefte aan zuurstoftoediening met hoge flow en regio (VS tegenover buiten de VS), om remdesivir (n=163) of placebo (n=80), plus standaardzorg te krijgen.

Bij aanvang was de gemiddelde leeftijd 69 jaar (waarbij 62% van de patiënten 65 jaar of ouder was); 57% van de patiënten was man, 67% was blank, 26% was zwart en 3% was Aziatisch. De vaakst voorkomende risicofactoren bij aanvang waren hypertensie (89%), diabetes mellitus (79%) en cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte (51%); de verdeling van risicofactoren was vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen. In totaal kregen bij aanvang 45 patiënten (19%) zuurstoftoediening met hoge flow, 144 (59%) zuurstoftoediening met lage flow en 54 (22%) kamerlucht; geen van de patiënten kreeg invasieve mechanische beademing (IMV, *invasive mechanical ventilation*). In totaal kregen 182 patiënten (75%) geen niervervangingstherapie en hadden 31 patiënten (13%) een COVID-19-vaccin gekregen. Het onderzoek werd voortijdig afgesloten vanwege problemen met de haalbaarheid en had te weinig statistische power om de primaire (overlijden ongeacht de oorzaak of IMV tegen dag 29) en secundaire werkzaamheidseindpunten te beoordelen vanwege een lagere dan verwachte inschrijving.

QT

In een grondig QT/QTc-onderzoek waarbij 60 gezonde proefpersonen 600 mg remdesivir als een enkelvoudige behandeling kregen toegediend, werd geen effect gezien op het QTc-interval.

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 ≥ 95 e 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 ≤ 5 punten bij aanvang was het percentage met een verbetering van ≥ 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 metaboliet GS-441524 zijn onderzocht bij gezonde volwassen proefpersonen. Na intraveneuze toediening van een dosis remdesivir voor volwassenen, werd een piek-plasmaconcentratie waargenomen aan het einde van de infusie, ongeacht het dosisniveau, die vervolgens snel afnam met een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Piek-plasmaconcentraties van GS-441524 werden 1,5 tot 2,0 uur na start van de 30 minuten durende infusie bereikt.

Distributie

Remdesivir wordt voor ongeveer 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 μM , 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 metabolieten verschillend worden gedistribueerd over plasma of cellulaire bloedcomponenten.

Biotransformatie

Remdesivir wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot het farmacologisch actieve nucleosideanaloge trifosfaat GS-443902 (intracellulair gevormd). De metabolische activeringsroute verloopt via hydrolyse door esterasen, wat leidt tot de vorming van de intermediaire metaboliet, GS-704277. 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 nucleosidemetaboliet 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 [^{14}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

eliminatie route 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^a 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 ^b (95%-BI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2700 (2440; 2990)	143 (135; 152)	198 (180; 218)
AUC _{tau} (ng•uur/ml)	1710 (1480; 1980)	2410 (2250; 2580)	392 (348; 442)
C _{tau} (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-metaboliet waren in bescheiden mate verhoogd bij in het ziekenhuis opgenomen COVID-19-patiënten ≥ 60 jaar, echter is bij deze patiënten geen dosisaanpassing nodig.

Zwangerschap

In het onderzoek CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) waren de gemiddelde blootstellingen (AUC_{tau}, C_{max} en C_{tau}) aan remdesivir en de metabolieten ervan (GS-441524 en GS-704277) vergelijkbaar tussen zwangere en niet-zwangere vrouwen die zwanger kunnen worden.

Pediatrische 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_{tau}, C_{max} en C_{tau}) 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^a – Schatting bij steady state in plasma van remdesivir, GS-441524 en GS-704277 bij pediatrische en volwassen gehospitaliseerde COVID-19-patiënten

Parameters gemiddeld ^b	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)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC _{tau} (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C _{tau} (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a 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 de metaboliëten ervan (GS-441524 en GS-704277) en van de hulpstof SBECD werd geëvalueerd bij gezonde proefpersonen, proefpersonen met lichte (eGFR 60-89 ml/minuut), matige (eGFR 30-59 ml/minuut), ernstige (eGFR 15-29 ml/minuut) nierfunctiestoornis, of met ESRD (eGFR <15 ml/minuut) die hemodialyse ondergingen of geen hemodialyse ondergingen na een enkelvoudige dosis van maximaal 100 mg remdesivir (tabel 11); en in een fase 3-onderzoek bij COVID-19-patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/minuut) die remdesivir 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg van dag 2 tot dag 5 kregen (tabel 12).

Farmacokinetische blootstellingen aan remdesivir werden niet beïnvloed door de nierfunctie of de timing van toediening van remdesivir rond dialyse. Blootstellingen aan GS-704277, GS-441524 en SBECD waren respectievelijk tot 2,8-voudig, 7,9-voudig en 20-voudig verhoogd bij personen met nierfunctiestoornis vergeleken met degenen met een normale nierfunctie, hetgeen op basis van beperkte beschikbare veiligheidsgegevens niet als klinisch significant wordt beschouwd. Er is geen dosisaanpassing van remdesivir nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis, ook niet bij degenen die dialyse ondergaan.

Tabel 11: Statistische vergelijking van farmacokinetische parameters^a van remdesivir en metabolieten (GS-441524 en GS-704277) bij enkelvoudige dosis tussen volwassen proefpersonen met een verminderde nierfunctie^b (lichte, matige, ernstige nierfunctiestoornis en ESRD) en volwassen proefpersonen^a met een normale nierfunctie

GLSM-verhouding ^c (90%-BI)	60-89 ml per minuut N=10	30-59 ml per minuut N=10	15-29 ml per minuut N=10	<15 ml per minuut		
				Vóór hemodialyse N=6	Na hemodialyse N=6	Geen dialyse N=3
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	96,0 (70,5; 131)	120 (101; 142)	97,1 (83,3; 113)	89,1 (67,1; 118)	113 (79,4; 160)	93,9 (65,4; 135)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	99,5 (75,3; 132)	122 (97,5; 152)	94 (83,0; 107)	79,6 (59,0; 108)	108 (71,5; 163)	88,9 (55,2; 143)
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	107 (90; 126)	144 (113; 185)	168 (128; 220)	227 (172; 299)	307 (221; 426)	300 (263; 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/ml)	119 (97; 147)	202 (157; 262)	326 (239; 446)	497 (365; 677)	622 (444; 871)	787 (649; 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	225 (120; 420)	183 (134; 249)	127 (96,1; 168)	143 (100; 205)	123 (83,6; 180)	176 (119; 261)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	139 (113; 171)	201 (148; 273)	178 (127; 249)	218 (161; 295)	206 (142; 297)	281 (179; 443)

BI = betrouwbaarheidsinterval; GLSM = geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde

- a Blootstellingen werden geschat met behulp van niet-compartmentele analyse uit het specifieke fase 1-onderzoek GS-US-540-9015 naar nierfunctiestoornis; enkelvoudige doses tot 100 mg werden toegediend; voor elke proefpersoon met een nierfunctiestoornis was een overeenkomstige volwassen proefpersoon opgenomen met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), hetzelfde geslacht en vergelijkbare *body mass index* (BMI ($\pm 20\%$)) en leeftijd (± 10 jaar). Proefpersonen met een verminderde nierfunctie en overeenkomstige volwassen proefpersonen met een normale nierfunctie kregen dezelfde dosis remdesivir.
- b eGFR werd berekend met behulp van de *Modification of Diet in Renal Disease*-vergelijking en gerapporteerd in ml/min/1,73 m².
- c Verhouding berekend voor de vergelijking van FK-parameters van test (proefpersonen met een verminderde nierfunctie) met referentie (proefpersonen met een normale nierfunctie).
- d AUC_{0-72h} voor proefpersonen die hemodialyse ondergaan.

Tabel 12: Farmacokinetische parameters^a van remdesivir en metabolieten (GS-441524 en GS-704277) na i.v.-toediening van remdesivir (200 mg op dag 1 gevolgd door 100 mg dagelijks op dag 2-5) aan volwassenen met COVID-19 en een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min/1,73 m²)

Parameter Gemiddeld ^b (percentiel, 5e, 95e)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (953; 4120)	349 (80,2; 811)	232 (61,9; 594)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1700 (1040; 2970)	7580 (1790; 18600)	919 (519; 1600)

- a Populatie-FK-schattingen voor 30 minuten durende i.v.-infusie van remdesivir gedurende 5 dagen (onderzoek GS-US-540-5912, n=90).
- b Geometrisch gemiddelde schattingen.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van remdesivir en de metabolieten ervan (GS-441524 en GS-704277) werd onderzocht bij gezonde proefpersonen en bij personen met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C) na een enkelvoudige dosis van 100 mg remdesivir. Ten opzichte van personen met een normale leverfunctie waren de gemiddelde blootstellingen (AUC_{inf} , C_{max}) aan remdesivir en GS-704277 vergelijkbaar bij een matige leverfunctiestoornis en tot 2,4 keer hoger bij een ernstige leverfunctiestoornis; de toename werd echter niet als klinisch significant beschouwd.

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

In vitro:

Remdesivir inhibeerde CYP3A4. Bij fysiologisch relevante concentraties (steady state) vond er geen inhibitie plaats door remdesivir of zijn metabolieten GS-441524 en GS-704277 van CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2D6. Remdesivir is geen tijdsafhankelijke remmer van CYP450-enzymen.

Remdesivir induceerde CYP1A2 en mogelijk CYP3A4, maar niet CYP2B6.

De 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. UGT1A1 werd 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. Bij fysiologisch relevante concentraties zorgden remdesivir en zijn metabolieten niet voor inhibitie van P-gp en BCRP (zie rubriek 4.5).

In vivo:

Op basis van klinische onderzoeken naar interactie tussen geneesmiddelen met remdesivir worden geen klinisch significante interacties tussen geneesmiddelen verwacht met substraten van CYP1A2, CYP3A4 (inclusief dexamethason), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 en OATP1B3.

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 mutageniciteit, chromosoomaberratie met gebruik van humane perifere bloedlymfocyten, en in-vivo-micronucleus-tests bij ratten.

Reproductietoxiciteit

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

Bij ratten en konijnen toonde remdesivir geen negatief effect op de embryofetale 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 en steek de naald in het midden van de stop van de injectieflacon.
 - 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 13 om het juiste volume natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) te bepalen dat uit de infuuszak moet worden gehaald.

Tabel 13: 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 (2 injectieflacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injectieflacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

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

- Zuig het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml op en verwijder dat uit de zak, zie tabel 13, 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 13. 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 voor dit geneesmiddel 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. ETIKETTERING

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 VOORZORGSMATREGELEN 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

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 nierproblemen heeft.** Voor uw veiligheid kan het zijn dat uw arts u controleert als u nierproblemen heeft.
- **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 kan vóór het begin van de behandeling uw bloed worden getest. Bij patiënten die worden behandeld met Veklury, kan gedurende de behandeling hun bloed worden getest, zoals bepaald door hun zorgverlener. Deze tests worden uitgevoerd om te controleren of de nieren nog goed functioneren.

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 er zeker van te zijn dat Veklury veilig is voor gebruik in het eerste trimester van 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. **Bespreek met uw arts de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Veklury.**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u borstvoeding geeft. Veklury wordt in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Omdat er weinig ervaring is met het gebruik tijdens borstvoeding, moet u zorgvuldig met uw arts bespreken of u de borstvoeding wilt voortzetten of onderbreken tijdens de behandeling met Veklury.

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.

Veklury bevat natrium

Dit middel bevat 212 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosiseenheid van 100 mg. Dit komt overeen met 10,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

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

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

Hoelang de behandeling duurt

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

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

Tabel 2: Duur van de behandeling

	Volwassenen	Pediatrische patiënten (die minstens 40 kg wegen)	Pediatrische patiënten van minstens 4 weken oud (die minstens 3 kg maar minder dan 40 kg wegen)
Patiënten met pneumonie die aanvullende zuurstof nodig hebben	Dagelijks gedurende minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.	Dagelijks gedurende minstens 5 dagen en maximaal 10 dagen.	Dagelijks gedurende maximaal 10 dagen in totaal.
Patiënten die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19	Dagelijks gedurende 3 dagen , 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 3 dagen , 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.

Zoals klinisch aangewezen, moet bij patiënten vóór het starten met remdesivir en gedurende de behandeling ermee de nierfunctie worden bepaald.

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 en steek de naald in het midden van de stop van de 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.

Verdund 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 pediatrie 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 (2 injectieflacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 injectieflacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Opmerking: 100 ml 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 pediatrie 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 pediatrie, op het gewicht gebaseerde toedieningsschema's van 5 mg/kg voor de oplaaddosis en 2,5 mg/kg voor elke onderhoudsdosis.
- Voor toediening bij pediatrie 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 overgevoelighedsreacties, 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 ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a 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.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .