

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veklury 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir.

Jeder ml Konzentrat enthält 5 mg Remdesivir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis gelbe, wasserbasierte konzentrierte Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Veklury für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist:

- Tag 1 – Einmalige Initialdosis von Remdesivir 200 mg als intravenöse Infusion
- Ab Tag 2 – Remdesivir 100 mg einmal täglich als intravenöse Infusion.

Die gesamte Behandlungsdauer sollte mindestens 5 Tage und nicht mehr als 10 Tage betragen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht < 40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Remdesivir wird als intravenöse Infusion nach weiterer Verdünnung angewendet.

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

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

Tabelle 1: Empfohlene Infusionsrate für verdünntes Remdesivir-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit einschließlich infusionsbedingte und anaphylaktische Reaktionen

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

Anstieg der Transaminasen

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Sonstige Bestandteile

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Remdesivir durchgeführt. Das Gesamtpotential für Wechselwirkungen ist derzeit unbekannt; Patienten sollten während des Zeitraums der Anwendung von Remdesivir sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der *in-vitro* beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Remdesivir

In-vitro ist Remdesivir ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, die Stoffwechsellenzyme CYP2C8, CYP2D6 und CYP3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (*organic anion-transporting polypeptides*) 1B1 (OATP1B1) und den P-Glykoprotein-Transporter (P-gp-Transporter).

Das Potential für eine Wechselwirkung von Remdesivir mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder CYP2C8, 2D6 oder 3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber Remdesivir zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von Remdesivir senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als mittelstarker Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf Remdesivir, da Remdesivir eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung von COVID-19 angewendet wird.

Auswirkungen von Remdesivir auf andere Arzneimittel

In-vitro ist Remdesivir ein Hemmer von CYP3A4, OATP1B1 und OATP1B3. Die klinische Relevanz dieser *In-vitro*-Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht erwiesen. Remdesivir kann vorübergehend Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A oder OATP 1B1/1B3 sind, erhöhen. Es liegen keine Daten vor, allerdings kann empfohlen werden, dass Arzneimittel, die Substrate von CYP3A4 oder Substrate von OATP 1B1/1B3 sind, mindestens 2 Stunden nach der Gabe von Remdesivir angewendet werden sollten. Remdesivir induziert *in-vitro* CYP1A2 und potentiell CYP3A. Eine gleichzeitige Anwendung von Remdesivir mit Substraten von CYP1A2 oder CYP3A4 mit schmaler therapeutischer Breite kann den Verlust von deren Wirksamkeit zur Folge haben.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Veklury darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Remdesivir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

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

Stillzeit

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

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

Aufgrund der Möglichkeit einer Virusübertragung an SARS-CoV-2-negative Säuglinge und von Nebenwirkungen des Arzneimittels bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung getroffen

werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Veklury verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Veklury zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nachstehend nach Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Selten	Überempfindlichkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen
<i>Erkrankungen der Haut oder des subkutanen Gewebes</i>	
Häufig	Hautausschlag
<i>Verletzung, Vergiftung oder Komplikationen während der Anwendung</i>	
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen

In Studien mit gesunden Freiwilligen war der Anstieg der ALT, der Aspartataminotransferase (AST) oder beider bei Studienteilnehmern, die Remdesivir erhielten, Grad 1 (10 %) oder Grad 2 (4 %). In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit COVID-19-Patienten (NIAID ACTT 1) wurden nicht schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Grad ≥ 3 in Form von erhöhten Transaminasen-Spiegeln, einschließlich ALT, AST oder beide, bei 4 % der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, im Vergleich zu 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. In

einer randomisierten, offenen multizentrischen klinischen Studie (Studie GS-US-540-5773) bei hospitalisierten Patienten mit einer schweren COVID-19-Infektion, die randomisiert Remdesivir für 5 (n = 200) oder 10 Tage (n = 197) erhielten, wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades ($\geq 1,25 \times$ normale Obergrenze [ULN]) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 40 % bzw. 42 % der Patienten beobachtet. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT traten bei 7 % der Patienten auf, die Remdesivir erhielten. In einer randomisierten, offenen multizentrischen klinischen Studie (Studie GS-US-540-5774) bei hospitalisierten Patienten mit einer mittelschweren COVID-19-Infektion, die randomisiert Remdesivir für 5 (n = 191) oder 10 Tage (n = 193) bzw. die Standardversorgung (n = 200) erhielten, wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 32 % bzw. 33 % der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, und bei 33 % bzw. 39 % der Patienten beobachtet, die die Standardversorgung erhielten. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT traten bei 2 % bzw. 3 % der Patienten auf, die Remdesivir erhielten, und bei 6 % bzw. 7 % der Patienten, die die Standardversorgung erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, andere antivirale Mittel, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen metabolisiert wird, um den pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat-Metaboliten zu bilden. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase, was zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA führt.

Antivirale Aktivität

Remdesivir zeigte in Zellkultur eine *In-vitro*-Aktivität gegen ein klinisches Isolat von SARS-CoV-2 in primären humanen Atemwegsepithelzellen mit einer zu 50 % wirksamen Konzentration (EC_{50}) von 9,9 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die EC_{50} -Werte von Remdesivir gegen SARS-CoV-2 in Vero-Zellen waren 137 nM nach 24 Stunden und 750 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die antivirale Aktivität von Remdesivir wurde dosisabhängig von Chloroquinphosphat antagonisiert, wenn die beiden Arzneimittel in klinisch relevanten Konzentrationen gleichzeitig in HEp-2-Zellen, die mit dem respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) infiziert waren, inkubiert wurden. Es wurden höhere Remdesivir- EC_{50} -Werte mit ansteigenden Konzentrationen von Chloroquinphosphat beobachtet.

Erhöhte Konzentrationen von Chloroquinphosphat reduzierten die Bildung von Remdesivir-Triphosphat in normalen humanen Atemwegsepithelzellen.

Resistenz

Die Erstellung eines Zellkultur-Resistenzprofils von Remdesivir unter Verwendung des murinen Hepatitisvirus des Nagetier CoV identifizierte zwei Substitutionen (F476L und V553L) in der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase an Positionen, die in den CoVs konserviert sind und eine 5,6-fach verringerte Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir vermittelten. Die Einführung der entsprechenden Substitutionen (F480L und V557L) in SARS CoV führte zu einer um das 6-Fache verringerten Empfindlichkeit gegenüber einer Remdesivir-Zellkultur und zu einer abgeschwächten SARS CoV-Pathogenese im Maus-Modell.

Die Entwicklung einer SARS-CoV-2-Resistenz gegen Remdesivir in Zellkultur wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine klinischen Daten zur Entwicklung einer SARS-CoV-2-Resistenz gegen Remdesivir vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien bei Patienten mit COVID-19

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

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie untersuchte Remdesivir 200 mg einmal täglich für 1 Tag, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich für bis zu 9 Tage (für eine intravenös angewendete Therapie von insgesamt bis zu 10 Tagen) an hospitalisierten erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen der Befund für eine Beteiligung der unteren Atemwege vorlag. In die Studie wurden 1.063 hospitalisierte Patienten eingeschlossen: 120 (11,3 %) Patienten mit leichter/mittelgradiger Erkrankung, die als eine SpO₂ > 94 % und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe definiert waren; und 943 (88,7 %) Patienten mit schwerer Erkrankung, die als eine SpO₂ ≤ 94 % bei Raumluft oder eine Atemfrequenz ≥ 24 Atemzüge/min und künstlicher Beatmung oder Sauerstoffgabe definiert waren. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und wurden beim Einschluss in die Studie anhand des Schweregrades der Erkrankung stratifiziert, um Remdesivir (n = 541) oder Placebo (n = 522) plus die Standardtherapie zu erhalten.

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war 59 Jahre und 36 % der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Vierundsechzig Prozent waren Männer, 53 % waren Weiße, 21 % waren Farbige, 13 % waren Asiaten. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypertonie (49,6 %), Adipositas (37,0 %), Typ-2-Diabetes mellitus (29,7 %) und koronare Herzkrankheit (11,6 %).

Circa 33 % (180/541) der Patienten erhielten eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir.

Der primäre klinische Endpunkt war die Zeit bis zur Besserung innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung, definiert als entweder aus dem Krankenhaus entlassen (mit oder ohne Einschränkung der Aktivität und mit oder ohne Sauerstoffgabe zu Hause) oder hospitalisiert, jedoch ohne eine zusätzliche Sauerstoffgabe und eine weitere medizinische Versorgung zu benötigen. In einer Analyse, die durchgeführt wurde, nachdem alle Patienten 14 Tage nachverfolgt worden waren, betrug die mediane Zeit bis zur Besserung in der gesamten Population 11 Tage in der Remdesivir-Gruppe *versus* 15 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,32; [95 % KI von 1,12 bis 1,55], $p < 0,001$). Das Ergebnis unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe mit schwerem Krankheitsverlauf betrug die Zeit bis zur Besserung 12 Tage in der Remdesivir-Gruppe *versus* 18 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,37; [95 % KI von 1,15 bis 1,63]; Tabelle 3). In der Gruppe mit leichtem/mittelschwerem Krankheitsverlauf gab es keinen Unterschied der Zeit bis zur Besserung (5 Tage mit sowohl Remdesivir als auch Placebo).

Tabelle 3: Ergebnis in NIAID ACTT-1 hinsichtlich der Besserungen in der Gruppe mit schwerem Krankheitsverlauf

	Remdesivir (N = 476)	Placebo (N = 464)
Tage bis zur Besserung		
Anzahl der Besserungen	282	227
Median (95 % KI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Verhältnis der Besserungsrate (95 % KI) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Verhältnis der Besserungsrate berechnet aus dem stratifiziertem Cox-Modell. Verhältnis der Besserungsraten > 1 verweisen auf Nutzen von Remdesivir

Es gab keinen Unterschied der Wirksamkeit bei Patienten, die in den ersten 10 Tagen nach Einsetzen der Symptome randomisiert wurden, verglichen mit denen, die die Symptome mehr als 10 Tage gehabt hatten.

Der klinische Nutzen von Remdesivir war am deutlichsten bei Patienten, die an Tag 1 Sauerstoff erhielten, jedoch nicht an ein Beatmungsgerät angeschlossen waren (Verhältnis der Besserungsrate 1,47 [95 % KI von 1,17 bis 1,84]). Bei Patienten, die an Tag 1 künstlich beatmet wurden oder ECMO erhielten, wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied der Besserungsrate beobachtet (0,95 [95 % KI von 0,64 bis 1,42]).

QT

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Remdesivir wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit COVID-19 vor.

Resorption

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

Verteilung

Remdesivir wird zu ungefähr 88 % an humane Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung von GS-441524 war in humanem Plasma gering (2 % gebunden). Nach Gabe einer einzigen 150-mg-Dosis von [¹⁴C]-Remdesivir an gesunde Probanden war das Blut-zu-Plasma-Verhältnis der ¹⁴C-Radioaktivität 15 Minuten nach Beginn der Infusion ungefähr 0,68, nahm mit der Zeit zu und erreichte nach

5 Stunden ein Verhältnis von 1,0, was auf eine unterschiedliche Verteilung von Remdesivir und seinen Metaboliten im Plasma oder den Zellkomponenten des Blutes hinwies.

Biotransformation

Remdesivir wird umfassend zu dem pharmakologisch aktiven Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-443902 metabolisiert (bildet sich intrazellulär). Der metabolische Aktivierungsweg beinhaltet eine Hydrolyse durch Esterasen, was zur Bildung des Zwischenmetaboliten, GS-704277, führt. Eine Phosphoramidat-Spaltung, gefolgt von einer Phosphorylierung, bilden das aktive Triphosphat GS-443902. Eine Dephosphorylierung von allen phosphorylierten Metaboliten kann zur Bildung des Nukleosid-Metaboliten GS-441524 führen, der selbst nicht effizient rephosphoryliert wird. Die Studie zur humanen Massenbilanz deutet außerdem auf das Vorhandensein eines derzeit nicht identifizierten wesentlichen Metaboliten (M27) im Plasma hin.

Elimination

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

Andere besondere Patientengruppen

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter

Pharmakokinetische Unterschiede für Geschlecht, Rasse und Alter wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Wechselwirkungen

Das Potential für eine Wechselwirkung von Remdesivir als betroffenes Präparat hinsichtlich der Hemmung des hydrolytischen Signalweges (Esterase) wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Remdesivir hemmte CYP3A4 *in-vitro* (siehe Abschnitt 4.5). In physiologisch relevanten Konzentrationen (Steady-State) hemmten weder Remdesivir noch seine Metaboliten *in-vitro* GS-441524 und GS-704277 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6. Remdesivir kann allerdings vorübergehend am ersten Tag der Anwendung CYP2B6, 2C8, 2C9 und 2D6 hemmen. Die klinische Relevanz dieser Hemmung wurde nicht untersucht. Das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung der Enzyme von CYP450 durch Remdesivir wurde nicht untersucht.

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

In-vitro-Daten indizieren keine klinisch relevante Hemmung von UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 oder 2B7 durch Remdesivir oder seine Metaboliten GS-441524 und GS-704277.

Remdesivir hemmte OATP1B1 und OATP1B3 *in-vitro* (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten für eine Hemmung von OAT1, OAT3 oder OCT2 durch Remdesivir vor.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Nach i.v. Gabe (langsamer Bolus) von Remdesivir an Rhesusaffen und Ratten trat schon nach einer kurzen Behandlungszeit schwere renale Toxizität auf. Bei männlichen Rhesusaffen führte die Behandlung mit 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag Remdesivir über 7 Tage in allen Dosisstufen zu erhöhtem mittleren Harnstoff-Stickstoff und erhöhtem mittleren Kreatinin, renaler Tubulusatrophie, Basophilie und Harnzylindern sowie zu einem ungeplanten Todesfall eines Tieres bei einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag. Die intravenöse Gabe von Remdesivir bei Ratten in Dosierungen von > 3 mg/kg/Tag für eine Dauer von bis zu vier Wochen führte zu Befunden, die auf eine Nierenschädigung und/oder -funktionsstörung hinweisen. Systemische Expositionen (AUC) des vorwiegenden zirkulierenden Metaboliten von Remdesivir (GS-441524) waren das 0,1-Fache (Affen mit 5 mg/kg/Tag) und das 0,3-Fache (Ratten mit 3 mg/kg/Tag) der therapeutischen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD, *recommended human dose*). In humanem Plasma wurde ein nicht identifizierter wesentlicher Metabolit (M27) gemessen (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht bekannt, ob Rhesusaffen und Ratten mit M27 exponiert waren. Deshalb sind die tierexperimentellen Studien bezüglich potentieller Risiken, die mit diesem Metaboliten assoziiert werden, nicht prädiktiv.

Karzinogenese

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

Mutagenese

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

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Es ist nicht bekannt, ob sich das aktive Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-443902 und der nicht identifizierte wesentliche humane Metabolit M27 bei Ratten und Kaninchen ausbilden. Die durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität könnten daher hinsichtlich potentieller Risiken, die mit diesen Metaboliten assoziiert werden, nicht informativ sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

1 Jahr

Verdünte Infusionslösung

Verdünte Remdesivir Infusionslösung für bis zu 4 Stunden bei unter 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach der Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Remdesivir muss in isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden, bevor es mittels intravenöser Infusion über 30 bis 120 Minuten verabreicht wird.

Zubereitung von Remdesivir Infusionslösung

Verdünnung

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

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

- Auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erwärmen lassen.
- Die Durchstechflasche prüfen, um sicherzustellen, dass der Verschluss des Behältnisses keine Beschädigungen aufweist und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung frei von Partikeln ist.
- Mit Hilfe von Tabelle 4 kann bestimmt werden, wieviel Natriumchloridlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9 %) aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.

Tabelle 4: Empfohlene Anleitung zur Verdünnung – Remdesivir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Remdesivir Dosis	Zu verwendendes Infusionsbeutelvolumen der Natriumchloridlösung, 9 mg/ml (0,9 %)	Volumen, das aus dem Infusionsbeutel der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu entnehmen und zu verwerfen ist	Erforderliches Volumen an Remdesivir
200 mg (2 Durchstechflaschen)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 Durchstechflasche)		20 ml	20 ml

- Das erforderliche Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung gemäß Tabelle 4 unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Beutel entnehmen und verwerfen.
- Das erforderliche Volumen an Remdesivir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Tabelle 4 unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Größe entnehmen.
 - Den Spritzenkolben zurückziehen, um die Spritze mit ungefähr 10 ml Luft zu füllen.
 - Die Luft in die Remdesivir Injektionsdurchstechflasche über den Spiegel der Lösung einbringen.
 - Die Durchstechflasche umdrehen und das erforderliche Volumen von Remdesivir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in die Spritze ziehen. Die Entnahme der letzten 5 ml der Lösung erfordert mehr Kraftanwendung.
- Etwaige in der Remdesivir-Durchstechflasche verbleibende, nicht gebrauchte Lösung verwerfen.
- Das erforderliche Volumen von Remdesivir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in den Infusionsbeutel überführen.
- Den Beutel behutsam 20 Mal umdrehen, um die Lösung im Beutel zu mischen. Nicht schütteln.
- Die zubereitete verdünnte Infusionslösung ist für 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) stabil.

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

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1459/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißes bis gebrochen weißes bis gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remdesivir darf nur in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen die Patienten engmaschig überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Veklury für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg ist:

- Tag 1 – Einmalige Initialdosis von Remdesivir 200 mg als intravenöse Infusion
- Ab Tag 2 – Remdesivir 100 mg einmal täglich als intravenöse Infusion.

Die gesamte Behandlungsdauer sollte mindestens 5 Tage und nicht mehr als 10 Tage betragen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht < 40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Remdesivir wird als intravenöse Infusion nach weiterer Verdünnung angewendet.

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

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

Tabelle 1: Empfohlene Infusionsrate — für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit einschließlich infusionsbedingte und anaphylaktische Reaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich infusionsbedingte und anaphylaktische Reaktionen während und nach der Anwendung von Remdesivir beobachtet. Anzeichen und Symptome können Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie, Hypoxie, Fieber, Dyspnoe, Keuchen, Angioödem, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Diaphoresis und Schüttelfrost umfassen. Langsamere Infusionsraten mit einer maximalen Infusionszeit von bis zu 120 Minuten können erwogen werden, um

diesen Anzeichen und Symptomen potentiell vorzubeugen. Bei Anzeichen oder Symptomen einer klinisch bedeutsamen Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Remdesivir unverzüglich beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Anstieg der Transaminasen

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Sonstige Bestandteile

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Remdesivir durchgeführt. Das Gesamtpotential für Wechselwirkungen ist derzeit unbekannt; Patienten sollten während des Zeitraums der Anwendung von Remdesivir sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der *in-vitro* beobachteten antagonistischen

Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Remdesivir

In-vitro ist Remdesivir ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, die Stoffwechsellenzyme CYP2C8, CYP2D6 und CYP3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (*organic anion-transporting polypeptides*) 1B1 (OATP1B1) und den P-Glykoprotein-Transporter (P-gp-Transporter).

Das Potential für eine Wechselwirkung von Remdesivir mit Hemmern/Induktoren des hydrolytischen Signalweges (Esterasen) oder CYP2C8, 2D6 oder 3A4 wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt. Starke Inhibitoren können eine erhöhte Exposition gegenüber Remdesivir zur Folge haben. Die Verwendung von starken Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin), welche die Plasmakonzentrationen von Remdesivir senken könnten, wird nicht empfohlen.

Dexamethason wurde als mittelstarker Induktor von CYP3A und P-gp beschrieben. Die Induktion ist dosisabhängig und tritt nach mehrfachen Dosierungen ein. Dexamethason hat wahrscheinlich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf Remdesivir, da Remdesivir eine mäßige bis hohe hepatische Extraktionsratio hat und über einen kurzen Zeitraum zur Behandlung von COVID-19 angewendet wird.

Auswirkungen von Remdesivir auf andere Arzneimittel

In-vitro ist Remdesivir ein Hemmer von CYP3A4, OATP1B1 und OATP1B3. Die klinische Relevanz dieser *In-vitro*-Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht erwiesen. Remdesivir kann vorübergehend Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A oder OATP 1B1/1B3 sind, erhöhen. Es liegen keine Daten vor, allerdings kann empfohlen werden, dass Arzneimittel, die Substrate von CYP3A4 oder Substrate von OATP 1B1/1B3 sind, mindestens 2 Stunden nach der Gabe von Remdesivir angewendet werden sollten. Remdesivir induziert *in-vitro* CYP1A2 und potentiell CYP3A. Eine gleichzeitige Anwendung von Remdesivir mit Substraten von CYP1A2 oder CYP3A4 mit schmaler therapeutischer Breite kann den Verlust von deren Wirksamkeit zur Folge haben.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Veklury darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Remdesivir aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nachstehend nach Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Selten	Überempfindlichkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen
<i>Erkrankungen der Haut oder des subkutanen Gewebes</i>	
Häufig	Hautausschlag
<i>Verletzung, Vergiftung oder Komplikationen während der Anwendung</i>	
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Transaminasen

In Studien mit gesunden Freiwilligen war der Anstieg der ALT, der Aspartataminotransferase (AST) oder beider bei Studienteilnehmern, die Remdesivir erhielten, Grad 1 (10 %) oder Grad 2 (4 %). In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit COVID-19-Patienten

(NIAID ACTT 1) wurden nicht schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Grad ≥ 3 in Form von erhöhten Transaminasen-Spiegeln, einschließlich ALT, AST oder beide, bei 4 % der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, im Vergleich zu 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. In einer randomisierten, offenen multizentrischen klinischen Studie (Studie GS-US-540-5773) bei hospitalisierten Patienten mit einer schweren COVID-19-Infektion, die randomisiert Remdesivir für 5 (n = 200) oder 10 Tage (n = 197) erhielten, wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades ($\geq 1,25 \times$ normale Obergrenze [ULN]) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 40 % bzw. 42 % der Patienten beobachtet. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ ULN) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT traten bei 7 % der Patienten auf, die Remdesivir erhielten. In einer randomisierten, offenen multizentrischen klinischen Studie (Studie GS-US-540-5774) bei hospitalisierten Patienten mit einer mittelschweren COVID-19-Infektion, die randomisiert Remdesivir für 5 (n = 191) oder 10 Tage (n = 193) bzw. die Standardversorgung (n = 200) erhielten, wurden Laborauffälligkeiten jeden Grades in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 32 % bzw. 33 % der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, und bei 33 % bzw. 39 % der Patienten beobachtet, die die Standardversorgung erhielten. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT traten bei 2 % bzw. 3 % der Patienten auf, die Remdesivir erhielten, und bei 6 % bzw. 7 % der Patienten, die die Standardversorgung erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, andere antivirale Mittel, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Prodrug, das in Wirtszellen metabolisiert wird, um den pharmakologisch aktiven Nukleosid-Triphosphat-Metaboliten zu bilden. Remdesivir-Triphosphat wirkt als ein Analogon von Adenosin-Triphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen ATP-Substrat um die Integration in entstehende RNA-Ketten durch die SARS-CoV-2-RNA-abhängige RNA-Polymerase, was zu einer verzögerten Kettenterminierung während der Replikation der viralen RNA führt.

Antivirale Aktivität

Remdesivir zeigte in Zellkultur eine In-vitro-Aktivität gegen ein klinisches Isolat von SARS-CoV-2 in primären humanen Atemwegsepithelzellen mit einer zu 50 % wirksamen Konzentration (EC_{50}) von 9,9 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die EC_{50} -Werte von Remdesivir gegen SARS-CoV-2 in Vero-Zellen waren 137 nM nach 24 Stunden und 750 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die antivirale Aktivität von Remdesivir wurde dosisabhängig von Chloroquinphosphat antagonisiert, wenn die beiden Arzneimittel in klinisch relevanten Konzentrationen gleichzeitig in HEp-2-Zellen, die mit dem

respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) infiziert waren, inkubiert wurden. Es wurden höhere Remdesivir-EC₅₀-Werte mit ansteigenden Konzentrationen von Chloroquinphosphat beobachtet. Erhöhte Konzentrationen von Chloroquinphosphat reduzierten die Bildung von Remdesivir-Triphosphat in normalen humanen Atemwegsepithelzellen.

Resistenz

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

Die Entwicklung einer SARS CoV 2-Resistenz gegen Remdesivir in Zellkultur wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine klinischen Daten zur Entwicklung einer SARS-CoV-2-Resistenz gegen Remdesivir vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien bei Patienten mit COVID-19

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

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie untersuchte Remdesivir 200 mg einmal täglich für 1 Tag, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich für bis zu 9 Tage (für eine intravenös angewendete Therapie von insgesamt bis zu 10 Tagen) an hospitalisierten erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen der Befund für eine Beteiligung der unteren Atemwege vorlag. In die Studie wurden 1.063 hospitalisierte Patienten eingeschlossen: 120 (11,3 %) Patienten mit leichter/mittelgradiger Erkrankung, die als eine SpO₂ > 94 % und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe definiert waren; und 943 (88,7 %) Patienten mit schwerer Erkrankung, die als eine SpO₂ ≤ 94 % bei Raumluft oder eine Atemfrequenz ≥ 24 Atemzüge/min und künstlicher Beatmung oder Sauerstoffgabe definiert waren. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und wurden beim Einschluss in die Studie anhand des Schweregrades der Erkrankung stratifiziert, um Remdesivir (n = 541) oder Placebo (n = 522) plus die Standardtherapie zu erhalten.

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn war 59 Jahre und 36 % der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Vierundsechzig Prozent waren Männer, 53 % waren Weiße, 21 % waren Farbige, 13 % waren Asiaten. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypertonie (49,6 %), Adipositas (37,0 %), Typ-2-Diabetes mellitus (29,7 %) und koronare Herzkrankheit (11,6 %).

Circa 33 % (180/541) der Patienten erhielten eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir.

Der primäre klinische Endpunkt war die Zeit bis zur Besserung innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung, definiert als entweder aus dem Krankenhaus entlassen (mit oder ohne Einschränkung der Aktivität und mit oder ohne Sauerstoffgabe zu Hause) oder hospitalisiert, jedoch ohne eine zusätzliche Sauerstoffgabe und eine weitere medizinische Versorgung zu benötigen. In einer Analyse, die durchgeführt wurde, nachdem alle Patienten 14 Tage nachverfolgt worden waren, betrug die mediane Zeit bis zur Besserung in der gesamten Population 11 Tage in der Remdesivir-Gruppe *versus* 15 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,32; [95 % KI von 1,12 bis 1,55], p < 0,001). Das Ergebnis unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe mit schwerem Krankheitsverlauf betrug die Zeit bis zur Besserung 12 Tage in der Remdesivir-Gruppe *versus* 18 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,37; [95 % KI von 1,15 bis 1,63]; Tabelle 3). In der Gruppe mit leichtem/mittelschwerem Krankheitsverlauf gab es keinen Unterschied der Zeit bis zur Besserung (5 Tage mit sowohl Remdesivir als auch Placebo).

Tabelle 3: Ergebnis in NIAID ACTT-1 hinsichtlich der Besserungen in der Gruppe mit schwerem Krankheitsverlauf

	Remdesivir (N = 476)	Placebo (N = 464)
Tage bis zur Besserung		
Anzahl der Besserungen	282	227
Median (95 % KI)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Verhältnis der Besserungsrate (95 % KI) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Verhältnis der Besserungsrate berechnet aus dem stratifiziertem Cox-Modell. Verhältnis der Besserungsraten > 1 verweisen auf Nutzen von Remdesivir

Es gab keinen Unterschied der Wirksamkeit bei Patienten, die in den ersten 10 Tagen nach Einsetzen der Symptome randomisiert wurden, verglichen mit denen, die die Symptome mehr als 10 Tage gehabt hatten.

Der klinische Nutzen von Remdesivir war am deutlichsten bei Patienten, die an Tag 1 Sauerstoff erhielten, jedoch nicht an ein Beatmungsgerät angeschlossen waren (Verhältnis der Besserungsrate 1,47 [95 % KI von 1,17 bis 1,84]). Bei Patienten, die an Tag 1 künstlich beatmet wurden oder ECMO erhielten, wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied der Besserungsrate beobachtet (0,95 [95 % KI von 0,64 bis 1,42]).

QT

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Remdesivir wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit COVID-19 vor.

Resorption

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

Verteilung

Remdesivir wird zu ungefähr 88 % an humane Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung von GS-441524 war in humanem Plasma gering (2 % gebunden). Nach Gabe einer einzigen 150-mg-Dosis von [¹⁴C]-Remdesivir an gesunde Probanden war das Blut-zu-Plasma-Verhältnis der ¹⁴C-Radioaktivität 15 Minuten nach Beginn der Infusion ungefähr 0,68, nahm mit der Zeit zu und erreichte nach

5 Stunden ein Verhältnis von 1,0, was auf eine unterschiedliche Verteilung von Remdesivir und seinen Metaboliten im Plasma oder den Zellkomponenten des Blutes hinwies.

Biotransformation

Remdesivir wird umfassend zu dem pharmakologisch aktiven Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-443902 metabolisiert (bildet sich intrazellulär). Der metabolische Aktivierungsweg beinhaltet eine Hydrolyse durch Esterasen, was zur Bildung des Zwischenmetaboliten, GS-704277, führt. Eine Phosphoramidat-Spaltung, gefolgt von einer Phosphorylierung, bilden das aktive Triphosphat GS-443902. Eine Dephosphorylierung von allen phosphorylierten Metaboliten kann zur Bildung des Nukleosid-Metaboliten GS-441524 führen, der selbst nicht effizient rephosphoryliert wird. Die Studie zur humanen Massenbilanz deutet außerdem auf das Vorhandensein eines derzeit nicht identifizierten wesentlichen Metaboliten (M27) im Plasma hin.

Elimination

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

Andere besondere Patientengruppen

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter

Pharmakogenetische Unterschiede für Geschlecht, Rasse und Alter wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Wechselwirkungen

Das Potential für eine Wechselwirkung von Remdesivir als betroffenes Präparat hinsichtlich der Hemmung des hydrolytischen Signalweges (Esterase) wurde nicht untersucht. Das Risiko einer klinisch relevanten Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Remdesivir hemmte CYP3A4 *in-vitro* (siehe Abschnitt 4.5). In physiologisch relevanten Konzentrationen (Steady-State) hemmten weder Remdesivir noch seine Metaboliten *in-vitro* GS-441524 und GS-704277 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6. Remdesivir kann allerdings vorübergehend am ersten Tag der Anwendung CYP2B6, 2C8, 2C9 und 2D6 hemmen. Die klinische Relevanz dieser Hemmung wurde nicht untersucht. Das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung der Enzyme von CYP450 durch Remdesivir wurde nicht untersucht.

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

In-vitro-Daten indizieren keine klinisch relevante Hemmung von UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 oder 2B7 durch Remdesivir oder seine Metaboliten GS-441524 und GS-704277.

Remdesivir hemmte OATP1B1 und OATP1B3 *in-vitro* (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten für eine Hemmung von OAT1, OAT3 oder OCT2 durch Remdesivir vor.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Nach i.v. Gabe (langsamer Bolus) von Remdesivir an Rhesusaffen und Ratten trat schon nach einer kurzen Behandlungszeit schwere renale Toxizität auf. Bei männlichen Rhesusaffen führte die Behandlung mit 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag Remdesivir über 7 Tage in allen Dosisstufen zu erhöhtem mittleren Harnstoff-Stickstoff und erhöhtem mittleren Kreatinin, renaler Tubulusatrophie, Basophilie und Harnzylindern sowie zu einem ungeplanten Todesfall eines Tieres bei einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag. Die intravenöse Gabe (langsamer Bolus) von Remdesivir bei Ratten in Dosierungen von > 3 mg/kg/Tag für eine Dauer von bis zu vier Wochen führte zu Befunden, die auf eine Nierenschädigung und/oder -funktionsstörung hinweisen. Systemische Expositionen (AUC) des vorwiegenden zirkulierenden Metaboliten von Remdesivir (GS-441524) waren das 0,1-Fache (Affen mit 5 mg/kg/Tag) und das 0,3-Fache (Ratten mit 3 mg/kg/Tag) der therapeutischen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD, *recommended human dose*). In humanem Plasma wurde ein nicht identifizierter wesentlicher Metabolit (M27) gemessen (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht bekannt, ob Rhesusaffen und Ratten mit M27 exponiert waren. Deshalb sind die tierexperimentellen Studien bezüglich potentieller Risiken, die mit diesem Metaboliten assoziiert werden, nicht prädiktiv.

Karzinogenese

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

Mutagenese

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

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Es ist nicht bekannt, ob sich das aktive Nukleosid-Analogon-Triphosphat GS-443902 und der nicht identifizierte wesentliche humane Metabolit M27 bei Ratten und Kaninchen ausbilden. Die durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität könnten daher hinsichtlich potentieller Risiken, die mit diesen Metaboliten assoziiert werden, nicht informativ sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung

Verdünnte Remdesivir Infusionslösung für bis zu 4 Stunden bei unter 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Remdesivir muss in isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden, bevor es mittels intravenöser Infusion über 30 bis 120 Minuten verabreicht wird.

Zubereitung von Remdesivir Infusionslösung

Rekonstitution

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

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

Verdünnung

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

- Mit Hilfe von Tabelle 4 kann bestimmt werden, wieviel Natriumchloridlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9 %) aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.

Tabelle 4: Empfohlene Anleitung zur Verdünnung – Rekonstituiertes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Remdesivir Dosis	Zu verwendendes Infusionsbeutelvolumen der Natriumchloridlösung, 9 mg/ml (0,9 %)	Volumen, das aus dem Infusionsbeutel der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu entnehmen und zu verwerfen ist	Erforderliches Volumen an rekonstituiertem Remdesivir
200 mg (2 Durchstechflaschen)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 Durchstechflasche)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

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

- Das erforderliche Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung gemäß Tabelle 4 unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Beutel entnehmen und verwerfen.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Tabelle 4 unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Größe entnehmen. Etwaige in der Remdesivir-Durchstechflasche verbleibende, nicht gebrauchte Lösung verwerfen.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in den gewählten Infusionsbeutel überführen.
- Den Beutel behutsam 20 Mal umdrehen, um die Lösung im Beutel zu mischen. Nicht schütteln.
- Die zubereitete Lösung ist für 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) (einschließlich der Zeit vor der Verdünnung in intravenöse Infusionsflüssigkeiten) stabil.

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

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1459/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

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

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a(4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur Verbesserung der Strategie zur Reinheitskontrolle, Verringerung des Kontaminationsrisikos und Gewährleistung einer umfassenden Kontrolle während des gesamten Lebenszyklus des Produkts wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wie vereinbart, die Ausgangsstoffe der Wirkstoffsynthese erneut definieren, die Dokumentation im Dossier entsprechend aktualisieren und die neu definierten Ausgangsstoffen implementieren. Der entsprechende Antrag für die Variation muss bis spätestens August 2020 gestellt werden.</p>	<p>Juni 2021</p>
<p>Zur Gewährleistung der Einheitlichkeit der Chargen wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Beschreibung der Wirkstoffsynthese um weitere Details mit Gewinnen und Verarbeitungsbedingungen ergänzen und unmissverständlich darlegen, wann jeder Schritt des Verfahrens durchgeführt wird, welche Stoffe verwendet werden sowie deren Spezifikationen angeben und die Chargengröße festlegen. Des Weiteren müssen die Verarbeitungsparameter weiter gerechtfertigt oder gestrafft werden.</p>	<p>August 2020</p>
<p>Zur weiteren Untermauerung der Kontrollstrategie für den Wirkstoff muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Diskussion über Verunreinigungen im Hinblick auf die Bildung potenzieller Verunreinigungen in den derzeitigen und neu definierten Ausgangsstoffen, die Repräsentativität des im toxikologischen Programm verwendeten Wirkstoffs gegenüber dem Handelsprodukt, die Verunreinigung des Wirkstoffs durch elementare Verunreinigungen und die vorgeschlagene Begründung hinsichtlich der Eignung und Angemessenheit der vorgeschlagenen Kontrollen weiter ausarbeiten.</p>	<p>August 2020</p>
<p>Zur Verbesserung der Kontrollstrategie muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Spezifikation des Wirkstoffs überarbeiten, indem er den Parameter „mikrobielle Grenzwerte“ einbezieht und die vorgeschlagenen Grenzwerte für Assay, Verunreinigungen, Restlösungsmittel und Wasser in Übereinstimmung mit den Chargendaten und/oder den einschlägigen Leitlinien und Ph. Eur. sofern zutreffend überarbeitet und bestätigt, dass mit der analytischen Methode nicht spezifizierte Verunreinigungen GS-832698 und GS-832699 kontrolliert werden können.</p>	<p>August 2020</p>
<p>Um die Konsistenz der Chargen mit dem Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu gewährleisten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Beschreibung der Herstellung des endgültigen Produkts um weitere Einzelheiten erweitern, indem er den tatsächlichen Prozessvalidierungsbericht vorlegt, den Gehalt an Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) begründet, die Chargengröße entsprechend den Prozessvalidierungsstudien und pro Herstellungsstandort klar definiert, Prozessparameter und Akzeptanzkriterien festlegt und zusätzliche prozessbegleitende Kontrollen einführt.</p>	<p>August 2020</p>
<p>Um die Angemessenheit der aseptischen Verarbeitung von steriler Bulkware für das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu bestätigen, sollte der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Medienabfüllung vorlegen.</p>	<p>August 2020</p>

Zur Verbesserung der Kontrollstrategie für das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Spezifikationen der besonderen Bestandteile und des endgültigen Produkts überarbeiten, indem er die Grenzwerte für Assay, Verunreinigungen und Wassergehalt in Übereinstimmung mit den Chargendaten und/oder den entsprechenden Anforderungen und Leitlinien der Ph.Eur. überarbeitet.	August 2020
Zur weiteren Untermauerung der Empfehlungen für die Rekonstitution und Lagerung des Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Stabilitätsdaten für rekonstituiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vorlegen, das mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf 100 ml verdünnt wurde. Darüber hinaus sollte eine Begründung für die verschiedenen Verdünnungspläne für das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (100 ml oder 250 ml) und des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung (verdünnt zu 250 ml) vorgelegt werden. Das Potenzial für Fehler beim Umgang sollte berücksichtigt werden.	August 2020
Um die Konsistenz der Chargen mit dem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu gewährleisten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Beschreibung der Herstellung des endgültigen Produkts um weitere Einzelheiten erweitern, indem er den tatsächlichen Prozessvalidierungsbericht vorlegt, den Gehalt an Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) begründet, die Chargengröße entsprechend den Prozessvalidierungsstudien und pro Herstellungsstandort klar definiert, Prozessparameter und Akzeptanzkriterien festlegt, zusätzliche prozessbegleitende Kontrollen einführt und weitere Daten zu den Chargen vorlegt.	August 2020
Um die Angemessenheit der aseptischen Verarbeitung von steriler Bulkware für das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu bestätigen, sollte der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Medienabfüllung vorlegen.	August 2020
Zur Verbesserung der Kontrollstrategie für das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Spezifikationen der besonderen Bestandteile und des endgültigen Produkts überarbeiten, indem er die Grenzwerte für Assay, Verunreinigungen und Endotoxine in Übereinstimmung mit den Chargendaten und Stabilitätsdaten und den entsprechenden Anforderungen und Leitlinien der Ph.Eur. soweit zutreffend überarbeitet.	August 2020
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den abschließenden Bericht der klinischen Studie (CSR) CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1) einreichen.	Dezember 2020
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei Patienten mit künstlicher Beatmung/ECMO sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die veröffentlichten finalen D28-Mortalitätsdaten geordnet nach Ordinal-Scale Kategorien aus der klinischen Studie CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1) einreichen. Darüber hinaus sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen potentielle Ungleichgewichte bei der Anwendung von Corticosteroiden und Änderungen der Wirksamkeit in Studie CO-US-540-5776 erklären.	August 2020
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den abschließenden Bericht für Teil A (Tag 28) der Studie CO-US-540-5773 einreichen.	Dezember 2020
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den abschließenden Bericht für Teil A (Tag 28) der Studie CO-US-540-5774 einreichen.	Dezember 2020

Um das Sicherheitsprofil von Remdesivir zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Modul 2.7.4 eine Analyse aller verfügbaren Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 und CO-US-540-5758 vorlegen, wenn diese abgeschlossen sind, einschließlich Fallbeschreibungen, detaillierter Informationen über Nebenwirkungen und Expositionsdaten sowie einer Analyse des Auftretens und der Verschlimmerung von UEs, SUEs und ADRs, die mit zunehmender Exposition einhergehen.

Dezember 2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHE UMKARTON (KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veklury 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Remdesivir

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1459/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

QR-Code einfügen + www.veklury.eu

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT (KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG)

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

Veklury 100 mg steriles Konzentrat
Remdesivir
Zur i.v. Anwendung nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 ml
(5 mg/ml)

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1459/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

QR-Code einfügen + www.veklury.eu

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

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

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg/ml nach Rekonstitution

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Veklury 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Remdesivir

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Veklury und wofür wird es angewendet?

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

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

Veklury wird bei Patienten mit COVID-19 angewendet. Es ist für Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg) geeignet. Es wird nur bei Patienten angewendet, die an einer Lungenentzündung leiden und zusätzlichen Sauerstoff brauchen, um ihnen beim Atmen zu helfen.

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

Veklury wird gewöhnlich nicht angewendet:

- **wenn Sie allergisch** gegen Remdesivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ **Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal**, falls dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- **wenn Sie Leberprobleme haben.** Einige Patienten entwickeln unter der Anwendung von Veklury einen Anstieg der Leberenzyme. Ihr Arzt wird vor dem Beginn der Behandlung

Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob eine Anwendung von Veklury bei Ihnen unbedenklich ist.

- **wenn Sie Nierenprobleme haben.** Dieses Arzneimittel kann bei einigen Patienten mit schweren Nierenproblemen nicht angewendet werden. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob eine Anwendung von Veklury bei Ihnen erfolgen kann.

Reaktionen während oder nach der Infusion

Veklury kann allergische Reaktionen oder Reaktionen während oder im Anschluss an die Infusion verursachen. Symptome umfassen:

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

→ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn eins dieser Anzeichen oder Symptome bei Ihnen auftritt.

Bluttests vor und während der Behandlung

Wenn Ihnen Veklury verschrieben wird, werden vor Beginn der Behandlung Bluttests bei Ihnen durchgeführt. Bei Patienten, die mit Veklury behandelt werden, werden während der Behandlung entsprechend der Anweisungen ihres Arztes täglich Bluttests durchgeführt. Mit diesen Tests wird auf Nieren- oder Leberprobleme geprüft. Veklury wird abgesetzt, wenn Ihre Niere oder Leber während der Behandlung Anzeichen einer Schädigung zeigt. Siehe *Welche Nebenwirkungen sind möglich?* weiter unten.

Kinder und Jugendliche

Veklury darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht von weniger als 40 kg angewendet werden. Für eine Anwendung bei diesen Kindern liegen nicht genügend Daten vor.

Anwendung von Veklury zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Bestimmte Arzneimittel wie z. B. Midazolam oder Pitavastatin sollten erst mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Veklury eingenommen werden, da Veklury deren Wirkmechanismus beeinträchtigen kann.

Veklury kann die Wirkungsweise bestimmter Medikamente (z.B. Theophyllin oder Midazolam) beeinflussen.

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

Veklury kann zusammen mit Dexamethason angewendet werden.

Es ist bisher nicht bekannt, ob Veklury andere Arzneimittel beeinträchtigt oder von diesen beeinträchtigt wird. Das medizinische Fachpersonal wird Sie auf Anzeichen von sich beeinträchtigenden Arzneimitteln überwachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Veklury wirkt sich voraussichtlich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit aus.

Veklury enthält ein Cyclodextrin

Dieses Arzneimittel enthält 6 g Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) in jeder 100-mg-Dosis von Veklury (12 g in der Initialdosis). Bei diesem Bestandteil handelt es sich um einen *Cyclodextrin-Emulgator*, der die Verteilung des Arzneimittels im Körper unterstützt.

3. Wie wird Veklury angewendet?

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

Die empfohlene Dosis beträgt:

- Eine einmalige Startdosis von 200 mg an Tag 1
- danach tägliche Dosen von 100 mg ab Tag 2.

Sie erhalten Veklury täglich **für mindestens 5 Tage**. Ihr Arzt kann die Behandlung auf maximal 10 Tage verlängern.

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

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen

(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bluttests können einen Anstieg der Leberenzyme, der sogenannten *Transaminasen*, zeigen.

Häufige Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Hautausschlag

Seltene Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Veklury aufzubewahren?

- **Vor dem Gebrauch** ungeöffnete konzentrierte Veklury-Lösung bis zum Tag der Anwendung im Kühlschrank lagern. Vor dem Verdünnen die konzentrierte Lösung auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
- **Nach der Verdünnung** sollte Veklury unmittelbar verwendet werden. Falls erforderlich können Beutel mit der verdünnten Lösung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur unter 25 °C oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank gelagert werden. Es sollten nicht mehr als 24 Stunden zwischen Verdünnung und Anwendung liegen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Partikel in der Durchstechflasche zu sehen sind oder wenn die Lösung nicht farblos bis gelb aussieht.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Veklury enthält

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

Wie Veklury aussieht und Inhalt der Packung

Veklury 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose bis gelbe, wasserbasierte konzentrierte Lösung, die vor einer Anwendung als intravenöse Infusion in Kochsalzlösung verdünnt werden muss. Es wird in einer durchsichtigen Einmalglasdurchstechflasche geliefert.

Veklury ist in Umkartons erhältlich, die 1 Durchstechflasche enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

Gilead Sciences 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

Κόπος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Scannen Sie den folgenden Code mit einem Mobilgerät, um **diese Information in verschiedenen Sprachen zu lesen**.

QR-Code einfügen + www.veklury.eu

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

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

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

Jede Einmaldurchstechflasche enthält 100 mg Remdesivir (5 mg/ml) als ein klares, farbloses bis gelbes, wasserbasiertes Konzentrat zur Verdünnung.

Zusammenfassung der Behandlung

Veklury wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie und zusätzlicher Sauerstoffversorgung angewendet.

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

Die empfohlene Dosis beträgt:

- eine einmalige Initialdosis von 200 mg an Tag 1
- danach tägliche Erhaltungsdosen von 100 mg ab Tag 2.

Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt:

- eine Infusion **täglich für mindestens 5 Tage**. Die Behandlung kann auf maximal 10 Tage verlängert werden.

Die konzentrierte Lösung muss unter aseptischen Bedingungen mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die verdünnte Lösung ist unmittelbar anzuwenden.

Bei allen Patienten müssen vor Beginn der Behandlung und, soweit dies klinisch angemessen ist, während der Behandlung täglich die Leberfunktions- und Nierenfunktionswerte überprüft werden. Serumchemie-, Hämatologie-, ALT-, AST-, Bilirubin- und alkalische Phosphatasewerte müssen überprüft werden, sofern dies klinisch angemessen ist.

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

Verdünnung des Konzentrats mit Natriumchloridlösung

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

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

- Auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erwärmen lassen.
- Die Durchstechflasche prüfen, um sicherzustellen, dass der Verschluss des Behältnisses keine Beschädigungen aufweist und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung frei von Partikeln ist.
- Mit Hilfe von Tabelle 1 kann bestimmt werden, wieviel Natriumchloridlösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9 %) aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.

Tabelle 1: Anleitung zur Verdünnung

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

- Das erforderliche Volumen an Natriumchloridlösung unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen. Siehe Tabelle 1.
- Den Spritzenkolben zurückziehen, um die Spritze mit ungefähr 10 ml Luft zu füllen.
- Die Luft in die Veklury Injektionsdurchstechflasche über den Spiegel der Lösung einbringen.

- Die Durchstechflasche umdrehen und das erforderliche Volumen von Veklury aus der Durchstechflasche in die Spritze ziehen. Siehe Tabelle 1. Die Entnahme der letzten 5 ml der Lösung erfordert mehr Kraftanwendung.
- Die konzentrierte Lösung in den Infusionsbeutel überführen.
- Den Beutel behutsam 20 Mal umdrehen, um die Lösung im Beutel zu mischen. Nicht schütteln.
- Die verdünnte Lösung unmittelbar oder so bald wie möglich nach der Zubereitung verabreichen. Die verdünnte Lösung ist ab dem Zeitpunkt der Verdünnung der Lösung für 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) stabil.
- Etwaigen in der Veklury-Durchstechflasche verbleibenden, nicht gebrauchten Rest verwerfen.

Anwendung der Infusion

- Die verdünnte Lösung über 30 bis 120 Minuten mit der in Tabelle 2 beschriebenen Infusionsrate anwenden.
- Nach Abschluss der Infusion mit mindestens 30 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) durchspülen.
- Die verdünnte Lösung sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in derselben intravenösen Leitung gegeben werden. Die Kompatibilität von Veklury mit i.v. Lösungen und Arzneimitteln mit Ausnahme von Kochsalzlösung ist nicht bekannt.

Tabelle 2: Infusionsrate

Infusionsbeutelvolumen	Infusionszeit	Infusionsrate
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

Beobachtung auf und Meldung von Nebenwirkungen

- Den Patienten während und nach der Infusion auf Nebenwirkungen überwachen.
- Nebenwirkungen über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.

Sichere Lagerung von Veklury

- **Vor Gebrauch** Veklury-Durchstechflaschen bis zum Bedarf im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern. Nach dem Verfalldatum, das auf den Durchstechflaschen/Umkartons hinter „verwendbar bis“ aufgeführt ist, nicht mehr verwenden.
- Veklury Konzentrat ist eine klare, farblose bis gelbe, wasserbasierte konzentrierte Lösung.
- **Vor der Verdünnung** Veklury-Durchstechflaschen auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erwärmen lassen.
- **Nach der Verdünnung** sollte Veklury unmittelbar angewendet werden. Falls erforderlich können Beutel mit der verdünnten Lösung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Es sollten nicht mehr als 24 Stunden zwischen Verdünnung und Anwendung liegen.

Nicht gebrauchte konzentrierte oder verdünnte Veklury-Lösung nicht wiederverwenden oder aufbewahren.

Information in anderen Sprachen

- Scannen Sie den folgenden Code mit einem Mobilgerät, um diese Information in verschiedenen Sprachen zu erhalten.

QR-Code einfügen + www.veklury.eu

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Veklury und wofür wird es angewendet?

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

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

Veklury wird bei Patienten mit COVID-19 angewendet. Es ist für Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg) geeignet. Es wird nur bei Patienten angewendet, die an einer Lungenentzündung leiden und zusätzlichen Sauerstoff brauchen, um ihnen beim Atmen zu helfen.

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

Veklury wird gewöhnlich nicht angewendet:

- wenn Sie **allergisch** gegen Remdesivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ **Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal**, falls dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- **wenn Sie Leberprobleme haben.** Einige Patienten entwickeln unter der Anwendung von Veklury einen Anstieg der Leberenzyme. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob eine Anwendung von Veklury bei Ihnen unbedenklich ist.
- **wenn Sie Nierenprobleme haben.** Dieses Arzneimittel kann bei einigen Patienten mit schweren Nierenproblemen nicht angewendet werden. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob eine Anwendung von Veklury bei Ihnen erfolgen kann.

Reaktionen während oder nach der Infusion

Veklury kann allergische Reaktionen oder Reaktionen während oder im Anschluss an die Infusion verursachen. Symptome umfassen:

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

→ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn eins dieser Anzeichen oder Symptome bei Ihnen auftritt.

Bluttests vor und während der Behandlung

Wenn Ihnen Veklury verschrieben wird, werden vor Beginn der Behandlung Bluttests bei Ihnen durchgeführt. Bei Patienten, die mit Veklury behandelt werden, werden während der Behandlung entsprechend der Anweisungen ihres Arztes täglich Bluttests durchgeführt. Mit diesen Tests wird auf Nieren- oder Leberprobleme geprüft. Veklury wird abgesetzt, wenn Ihre Niere oder Leber während der Behandlung Anzeichen einer Schädigung zeigt. Siehe *Welche Nebenwirkungen sind möglich?* weiter unten.

Kinder und Jugendliche

Veklury darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht von weniger als 40 kg angewendet werden. Für eine Anwendung bei diesen Kindern liegen nicht genügend Daten vor.

Anwendung von Veklury zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Bestimmte Arzneimittel wie z. B. Midazolam oder Pitavastatin sollten erst mindestens 2 Stunden nach der Anwendung von Veklury eingenommen werden, da Veklury deren Wirkmechanismus beeinträchtigen kann.

Veklury kann die Wirkungsweise bestimmter Medikamente (z. B. Theophyllin oder Midazolam) beeinflussen.

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

Veklury kann zusammen mit Dexamethason angewendet werden.

Es ist bisher nicht bekannt, ob Veklury andere Arzneimittel beeinträchtigt oder von diesen beeinträchtigt wird. Das medizinische Fachpersonal wird Sie auf Anzeichen von sich beeinträchtigenden Arzneimitteln überwachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Veklury wirkt sich voraussichtlich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit aus.

Veklury enthält ein Cyclodextrin

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

3. Wie wird Veklury angewendet?

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

Die empfohlene Dosis beträgt:

- Eine einmalige Startdosis von 200 mg an Tag 1
- danach tägliche Dosen von 100 mg ab Tag 2.

Sie erhalten Veklury täglich **für mindestens 5 Tage**. Ihr Arzt kann die Behandlung auf maximal 10 Tage verlängern.

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

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen

(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bluttests können einen Anstieg der Leberenzyme, der sogenannten *Transaminasen*, zeigen.

Häufige Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Hautausschlag

Seltene Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Veklury aufzubewahren?

- **Vor Gebrauch** sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich.
- **Nach der Rekonstitution** sollte Veklury unverzüglich verdünnt werden.
- **Nach der Verdünnung** sollte Veklury unmittelbar verwendet werden. Falls erforderlich können Beutel mit der verdünnten Lösung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur unter 25 °C oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank gelagert werden. Es sollten nicht mehr als 24 Stunden zwischen Verdünnung und Anwendung liegen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Veklury enthält

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

Wie Veklury aussieht und Inhalt der Packung

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

Veklury ist in Umkartons erhältlich, die 1 Durchstechflasche enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

Gilead Sciences 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

Κόπος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Scannen Sie den folgenden Code mit einem Mobilgerät, um **diese Information in verschiedenen Sprachen zu lesen.**

QR-Code einfügen + www.veklury.eu

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Behandlung

Veklury wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg) mit einer Pneumonie und zusätzlicher Sauerstoffversorgung angewendet.

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

Die empfohlene Dosis beträgt:

- eine einmalige Initialdosis von 200 mg an Tag 1
- danach tägliche Erhaltungsdosen von 100 mg ab Tag 2.

Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt:

- eine Infusion **täglich für mindestens 5 Tage**. Die Behandlung kann auf maximal 10 Tage verlängert werden.

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

Bei allen Patienten müssen vor Beginn der Behandlung und, soweit dies klinisch angemessen ist, während der Behandlung täglich die Leberfunktions- und Nierenfunktionswerte überprüft werden. Serumchemie-, Hämatologie-, ALT-, AST-, Bilirubin- und alkalische Phosphatasewerte müssen überprüft werden, sofern dies klinisch angemessen ist.

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

Rekonstitution des Pulvers

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

- 19 ml steriles Wasser für Injektionszwecke der Durchstechflasche hinzufügen unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe für jede Durchstechflasche. Dies ergibt eine Lösung von 5 mg/ml Remdesivir.
 - Die Durchstechflasche verwerfen, wenn das sterile Wasser für Injektionszwecke nicht durch ein Vakuum in die Durchstechflasche gezogen wird.
- Die Durchstechflasche unverzüglich für 30 Sekunden schütteln.
- Den Inhalt der Durchstechflasche für 2 bis 3 Minuten setzen lassen. Dies sollte eine klare Lösung ergeben.
- Wenn sich der Inhalt der Durchstechflasche nicht vollständig gelöst hat, die Durchstechflasche erneut für 30 Sekunden schütteln und sich den Inhalt für 2 bis 3 Minuten setzen lassen. Diesen Vorgang bei Bedarf wiederholen, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig gelöst hat.
- Die Durchstechflasche prüfen, um sicherzustellen, dass der Verschluss des Behältnisses keine Beschädigungen aufweist.
- Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.
- Nach der Rekonstitution unmittelbar verdünnen.

Verdünnung des Konzentrats mit Natriumchloridlösung

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

Mithilfe von Tabelle 1 kann bestimmt werden, wieviel Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.

Tabelle 1: Anleitung zur Verdünnung

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

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

- Das erforderliche Natriumchloridlösungsvolumen mit Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen. Siehe Tabelle 1.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Veklury unter Verwendung einer Spritze mit geeigneter Größe aus der Durchstechflasche entnehmen. Siehe Tabelle 1.
- Das rekonstituierte Veklury in den Infusionsbeutel überführen.
- Den Beutel behutsam 20 Mal umdrehen, um die Lösung im Beutel zu mischen. Nicht schütteln.
- Die verdünnte Lösung unmittelbar oder so bald wie möglich nach der Zubereitung verabreichen. Die verdünnte Lösung ist ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution des Pulvers für 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) stabil.

Anwendung der Infusion

- Die verdünnte Lösung über 30 bis 120 Minuten mit der in Tabelle 2 beschriebenen Infusionsrate anwenden.
- Nach Abschluss der Infusion mit mindestens 30 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) durchspülen.
- Die verdünnte Lösung sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in derselben intravenösen Leitung gegeben werden. Die Kompatibilität von Veklury mit i.v. Lösungen und Arzneimitteln mit Ausnahme von Kochsalzlösung ist nicht bekannt.

Tabelle 2: Infusionsrate

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

Beobachtung auf und Meldung von Nebenwirkungen

- Den Patienten während und nach der Infusion auf Nebenwirkungen überwachen.
- Nebenwirkungen über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Sichere Lagerung von Veklury

- **Vor Gebrauch** sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich. Nach dem Verfalldatum, das auf den Durchstechflaschen/Umkartons hinter „verwendbar bis“ aufgeführt ist, nicht mehr verwenden.

- Veklury Pulver ist weiß bis gebrochen weiß bis gelb. Die Farbe wirkt sich nicht auf die Produktstabilität aus.
- **Nach der Rekonstitution** sollte Veklury unverzüglich verdünnt werden.
- **Nach der Verdünnung** sollte Veklury unmittelbar angewendet werden. Falls erforderlich können Beutel mit der verdünnten Lösung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Es sollten nicht mehr als 24 Stunden zwischen Verdünnung und Anwendung liegen.

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

Information in anderen Sprachen

- Scannen Sie den folgenden Code mit einem Mobilgerät, um diese Information in verschiedenen Sprachen zu erhalten.

QR-Code einfügen + www.veklury.eu

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur:

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.