

▼ 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 (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn) (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 Rekonstitution und weiterer Verdünnung angewendet.

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

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

Siehe Tabelle 1

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen während und nach der Anwendung von Remdesivir beobachtet. Anzeichen und Symptome können Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie, Hypoxie, Fieber, Dyspnoe, Keuchen, Angioödem, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Diaphoresis und Schüttelfrost umfassen. Langsamere Infusionsraten mit einer maximalen Infusionszeit von bis zu 120 Minuten können erwogen werden, um diesen Anzeichen und Symptomen 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 sollte vor Beginn der Therapie und während der Anwendung von Remdesivir die Leberfunktion überwacht werden, sofern dies klinisch angezeigt ist. Es wurden keine klinischen Studien mit Remdesivir bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Remdesivir sollte bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der 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, die eine der folgenden Laborwertauffälligkeiten bzw. eines der folgenden Symptome entwickeln:
 - ALT Spiegel \geq dem 5-Fachen der normalen Obergrenze während der Behandlung mit Remdesivir. Die Behandlung kann erneut begonnen werden, wenn der ALT Spiegel $<$ dem 5-Fachen der normalen Obergrenze ist.
 - ODER
 - ALT Anstieg, der mit Anzeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder ansteigendem konjugiertem Bilirubin, ansteigender alkalischer Phosphatase oder einer ansteigenden internationalen normalisierten Ratio (INR) einhergeht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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 Stoffwechsellaktivierung 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 bedeutende 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 schmäler 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 Mutter-

tieren 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 Probanden sind 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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 Probanden war der Anstieg der ALT, der Aspartataminotransferase (AST) oder beider bei Studienteilnehmern, die Remdesivir erhielten, Grad 1 (10%) oder Grad 2 (4%). In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit COVID-19-Patienten (NIAID ACTT-1) wurden 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, andere antivirale Mittel, ATC-Code: 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 Kettenreplikation 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 $SpO_2 > 94\%$ und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe definiert waren; und 943 (88,7%) Patienten mit schwerer Erkrankung, die als eine $SpO_2 \leq 94\%$ 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).

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 er-

hielten, wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied der Besserungsrate beobachtet (0,95 [95 % KI von 0,64 bis 1,42]).

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

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 Probanden 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.

Tabelle 3: Ergebnisse der 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

Tabelle 4: Ergebnisse der 29-Tage-Mortalität nach Ordinalskala^a zu Therapiebeginn – NIAID ACTT-1-Studie

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

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung

^a Keine vorab-spezifizierte Analyse.

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

Biotransformation

Remdesivir wird umfassend zu dem pharmakologisch aktiven Nukleosid-Analoga-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 substantiellem 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-sulfolbutyl)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 Potential 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 P-gp und BCRP.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

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

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Es ist nicht bekannt, ob sich das aktive Nucleosid-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 verworfen und eine frische Lösung zuzubereiten.

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

Zubereitung von Remdesivir Infusionslösung

Rekonstitution

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

- Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aseptisch rekonstituieren durch Zugabe von 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe pro Durchstechflasche.
 - Die Durchstechflasche verwerfen, wenn das sterile Wasser für Injektionszwecke nicht durch ein Vakuum in die Durchstechflasche gezogen wird.
- 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 5 kann bestimmt werden, wieviel isotonische Natriumchloridlösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.
- Das erforderliche Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung gemäß Tabelle 5 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 5 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:
03. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Tabelle 5: Empfohlene Anleitung zur Verdünnung – Rekonstituiertes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt