

▼ 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 12 bis unter 18 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)
- Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

(siehe Abschnitt 5.1)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Patienten sind während der Behandlung mit Remdesivir zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen die Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, möglich ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Remdesivir für Erwachsene und Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 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.

Dauer der Behandlung

*Erwachsene und jugendliche Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn):*

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

*Erwachsene Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln:*

- Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.
- Die gesamte Behandlungsdauer sollte 3 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  $\geq$  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 und einem Gewicht  $<$  40 kg wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Immungeschwächte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir bei immungeschwächten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

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 potenziell vorzubeugen. Patienten sind während und nach der Anwendung von Remdesivir klinisch angemessen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen. Ambulant mit Remdesivir behandelte Patienten sollten nach der Verabreichung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden. 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 potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

**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

- 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.

#### 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 gezeigt haben, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### Immungeschwächte Patienten:

Es ist nicht klar, ob die Behandlungsdauer von 3 Tagen ausreicht, um das Virus in immungeschwächten Patienten mit andauernder Virenfreisetzung zu neutralisieren. Es besteht ein mögliches Risiko einer Resistenzentwicklung. Es liegen nur begrenzt Daten vor.

#### Sonstige Bestandteile

Veklury 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 potenziell nachteilig auf die Nierenfunktion auswirken kann. Daher sollte Veklury bei Patienten mit einer eGFR  $< 30$  ml/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### **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 moderater 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 Extraktionsrate 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, es kann aber 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 potenziell 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 (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gegenüber dem Hauptmetaboliten von Remdesivir, die im Bereich der humantherapeutischen Expositionen lagen (siehe Abschnitt 5.3). Remdesivir 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 nukleosidanalogue Metabolit GS-441524 in gesäugten Rattenjungtieren, deren Müttern 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 Remdesivir verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Remdesivir 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); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Selten	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Sinusbradykardie*
<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>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig	verlängerte Prothrombinzeit
<i>Verletzung, Vergiftung oder Komplikationen während der Anwendung</i>	
Selten	Infusionsbedingte Reaktion

\* Nach der Markteinführung berichtet, normalisierte sich üblicherweise innerhalb von 4 Tagen nach der letzten Gabe von Remdesivir ohne zusätzliche Intervention

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 Laborauffälligkeiten jeden Grades beobachtet (≥ 1.25 × normale Obergrenze (ULN)) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 33% bzw. 32% der Patienten, die Remdesivir erhielten, verglichen mit 44% bzw. 43% der Patienten, die Placebo erhielten. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 (≥ 5.0 × ULN) in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT wurden bei 6% bzw. 3% der Patienten beobachtet, die Remdesivir erhielten, verglichen mit 8% bzw. 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 in Form von erhöhter AST und erhöhter ALT bei 40% bzw. 42% der Patienten beobachtet. Laborauffälligkeiten mit einem Grad ≥ 3 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. 8% der Patienten, die die Standardversorgung erhielten.

**Verlängerte Prothrombinzeit**

In einer klinischen Studie (NIAID ACTT-1) mit Patienten mit COVID-19 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder INR (überwiegend Grad 1–2) bei Patienten, die Remdesivir erhielten, höher als bei denen, die Placebo erhielten. Es wurde jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Blutungsereignissen zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Wenn klinisch erforderlich sollte die Prothrombinzeit während der Behandlung mit Remdesivir überwacht werden. In der Studie GS-US-540-9012 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder einer erhöhten INR bei den mit Remdesivir behandelten Patienten vergleichbar mit der von Patienten, die Placebo 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: J05AB16

Wirkmechanismus

Remdesivir ist ein Adenosin-Nukleotid-Produkt, das in Wirtszellen metabolisiert wird, um den pharmakologisch aktiven Nucleosid-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 Ketten-terminierung während der Replikation der viralen RNA führt. Als zusätzlichen Mechanismus kann Remdesivir-Triphosphat auch die virale RNA-Synthese hemmen nachdem es in das virale RNA-Template eingebaut wurde, infolge eines sogenannten „read-through“ durch die virale Polymerase, das in Gegenwart höherer Nucleotidkonzentrationen auftreten kann. Wenn ein Remdesivir-Nucleotid in dem viralen RNA-Template vorhanden ist, ist die Effizienz des Einbaus des komplementären natürlichen Nucleotids beeinträchtigt, wodurch die virale RNA-Synthese gehemmt wird.

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<sub>50</sub>) von 9,9 nM nach 48 Stunden Behandlung. Remdesivir hemmte die Replikation von SARS-CoV-2 in den humanen epithelialen Lungenzelllinien Calu-3 und A549-hACE2 mit EC<sub>50</sub>-Werten von 280 nM nach 72 Stunden Behandlung bzw. 115 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-Werte mit ansteigenden Konzentrationen von Chloroquinphosphat beobachtet. Erhöhte Konzentrationen von Chloroquinphosphat reduzierten die Bildung von Remdesivir-Triphosphat in A549-hACE2-, HEp-2- und normalen humanen Atemwegsepithelzellen.

Bei *In-vitro*-Tests zeigte Remdesivir gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2-Varianten, die in der viralen Polymerase die P323L-Substitution aufwiesen, einschließlich der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) und Zeta (P.2), im Vergleich zu früheren SARS-CoV-2-Isolaten (Linie A) eine vergleichbare antivirale Aktivität (< 2,5-fache Veränderung). Bei den klinischen Isolaten

der Varianten Delta (B.1.617.2) und Omicron (B.1.1.529, Unterlinien BA.1 and BA.2) behält Remdesivir relativ zu SARS-CoV-2-Isolaten der Linie A auch seine antivirale Aktivität bei (< 0,6-fache Veränderung). Die antivirale Aktivität von Remdesivir gegen SARS-CoV-2-Varianten ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Resistenz**

**In Zellkultur**

SARS-CoV-2-Isolate mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir wurden in Zellkultur selektiert. Bei einer Selektion mit GS-441524, dem Hauptnukleosid von Remdesivir, wurden Viruspools beobachtet, die Kombinationen von Aminosäuresubstitutionen an Position V166A, N198S, S759A, V792I, C799F und C799R in der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase exprimierten, die 2,7- bis 10,4-fache EC<sub>50</sub>-Veränderungen verursachten. Als diese individuell mittels ortsspezifischer Mutagenese in rekombinante Wildtyp-Viren eingeführt wurden, wurde eine 1,7- bis 3,5-fache Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir beobachtet. Bei einer zweiten Selektion mit Remdesivir unter Verwendung eines SARS-CoV-2-Isolats, das in der viralen Polymerase die P323L-Substitution enthielt, trat eine einzelne Aminosäuresubstitution bei V166L auf. Rekombinante Viren mit Substitutionen in P323L allein oder in P323L und V166L in Kombination wiesen eine 1,3- bzw. 1,5-fache Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir auf.

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 Remdesivir in einer Zellkultur und zu einer abgeschwächten SARS-CoV-Pathogenese im Maus-Modell. Wenn sie einzeln in ein SARS-CoV-2-Virus eingeführt wurden,

führten die entsprechenden Substitutionen bei F480L und V557L jeweils zu einer 2-fach verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir.

**In klinischen Studien**

In der NIAID ACTT-1 Studie (CO-US-540-5776) war unter 61 Patienten, für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, die Rate der auftretenden Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase bei Patienten, die mit VEKLURY behandelt wurden, ähnlich wie mit Placebo. Bei zwei mit VEKLURY behandelten Patienten wurden Substitutionen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase beobachtet, die zuvor in Resistenzauswahlexperimenten identifiziert wurden (V792I oder C799F) und die mit einer geringen Veränderung der Remdesivir-Empfindlichkeit (≤ 3,4-fach) assoziiert werden. Keine der anderen beobachteten RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Substitutionen bei mit VEKLURY behandelten Patienten wurde mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

**Klinische Studien bei Patienten mit COVID-19**

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

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte 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 1.062 hospitalisierte Patienten eingeschlossen: 159 (15%) Patienten mit leichter/mittelgradiger Erkrankung (15% in beiden Behandlungsgruppen) und 903 (85%) Patienten mit schwerer Erkrankung (85% in beiden Behandlungsgruppen). Leichte/mittelgradige Erkrankung war definiert als eine SpO<sub>2</sub> > 94% und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe; schwere Erkrankung war definiert als eine SpO<sub>2</sub> ≤ 94% bei Raumluft, eine Atemfrequenz ≥ 24 Atemzüge/min und erforderliche Sauerstoffgabe oder künstliche Beatmung.

Insgesamt benötigten 285 Patienten (26,8%) (n = 131 erhielten Remdesivir) künstliche Beatmung/extrakorporale Oxygenierung (ECMO). 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 = 521) 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 (51%), Adipositas (45%) und Typ-2-Diabetes mellitus (31%); in beiden Behandlungsgruppen war die Verteilung der Komorbiditäten ähnlich.

Circa 38,4% (208/541) der Patienten erhielten eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir.

Der primäre klinische Endpunkt war die Zeit bis zur Besserung innerhalb von 29 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. Die mediane Zeit bis zur Besserung betrug 10 Tage in der Remdesivir-Gruppe versus 15 Tage in der Placebo-Gruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,29; [95% KI von 1,12 bis 1,49], p < 0,001).

In der Gruppe der Patienten mit leichter/mittelgradiger Erkrankung bei der Aufnahme (n = 159) wurde kein Unterschied in der Zeit bis zur Besserung beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Besserung betrug 5 Tage für die Remdesivir- und 7 Tage für die Placebogruppe (Verhältnis der Besserungsrate 1,10; [95% KI 0,8 bis 1,53]); nach Ordinalskala waren die Besserungsraten in der Remdesivir-Gruppe an Tag 15 im Vergleich zur Placebogruppe wie folgt: Odds Ratio, 1,2; [95% KI 0,7 bis 2,2, p = 0,562].

Unter den Patienten mit schwerer Erkrankung bei der Aufnahme (n = 903), betrug die

**Tabelle 3: Antivirale Aktivität von Remdesivir gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2-Varianten**

SARS-CoV-2-Linie	Erstmals identifiziertes Land	WHO-Nomenklatur	Wichtige Substitutionen	Remdesivir-EC <sub>50</sub> (nM)	-fache Veränderung der Empfindlichkeit	Veränderung der Empfindlichkeit
A	USA	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Vereinigtes Königreich	Alpha	P323L	192	1,58	Keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.351	Südafrika	Beta	P323L	141	1,19	Keine Veränderung <sup>a</sup>
P.1	Brasilien	Gamma	P323L	97	0,82	Keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.617.2	Indien	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.429	USA	Epsilon	P323L	210	1,94	Keine Veränderung <sup>a</sup>
P.2	Brasilien	Zeta	P323L	151	1,17	Keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.526	USA	Iota	P323L	258	2,33	Keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.617.1	Indien	Kappa	P323L	77	0,63	Keine Veränderung <sup>a</sup>
C.37	Peru	Lambda	P323L	175	1,37	Keine Veränderung <sup>a</sup>
B.1.1.529	Südafrika	Omicron				
BA.1			P323L	44	0,45	Keine Veränderung <sup>a</sup>
BA.2			P323L	25	0,23	Keine Veränderung <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Veränderung um das < 2,5-Fache ist nicht signifikant. Keine der Varianten weist eine Verringerung der Empfindlichkeit auf.

mediane Zeit bis zur Besserung 12 Tage in der Remdesivir-Gruppe im Vergleich zu 19 Tagen in der Placebogruppe (Verhältnis der Besserungsrate, 1,34; [95 % KI 1,14 bis 1,58];  $p < 0,001$ ); nach Ordinalskala waren die Besserungsraten in der Remdesivir-Gruppe an Tag 15 im Vergleich zur Placebogruppe wie folgt: Odds Ratio, 1,6; [95 % KI 1,3 bis 2,0].

Insgesamt waren die Besserungsraten nach Ordinalskala in der Remdesivir-Gruppe an Tag 15 im Vergleich zur Placebogruppe höher (Odds Ratio, 1,6; [95 % KI 1,3 bis 1,9],  $p < 0,001$ ).

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.

Studie GS-US-540-5773 bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung

Eine randomisierte, offene, multizentrische, klinische Studie (Studie 5773) bei Patienten, die mindestens 12 Jahre alt waren, mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, Sauerstoffsättigung  $\leq 94\%$  bei Raumluft und radiologischem Nachweis einer Pneumonie verglich 200 Patienten, die für 5 Tage Remdesivir erhielten mit 197 Patienten, die für 10 Tage Remdesivir erhielten. Alle Patienten erhielten an Tag 1 200 mg Remdesivir und an den folgenden Tagen 100 mg täglich, plus Standardbehandlung. Der primäre Endpunkt war die Beurteilung des klinischen Status an Tag 14 nach einer 7-Punkte-Ordinalskala, die von Entlassung aus dem Krankenhaus über zunehmenden Sauerstoffbedarf und künstliche Beatmung bis zum Tod reichte.

Die Besserungsraten an Tag 14 betrugen für Patienten, die randomisiert eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir erhielten, im Vergleich zu Patienten, die randomisiert eine 5-tägige Behandlung erhielten, 0,67 (Odds Ratio) [95 % KI 0,46 bis 0,98]. In dieser Studie wurden statistisch signifikante Unterschiede zu Studienbeginn beobachtet. Nach Ausgleichen der Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn betrug die Genesungsrate an Tag 14 0,75 (Odds Ratio); [95 % KI 0,51 bis 1,12]. Nach dem Ausgleich der Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Genesungs- oder Sterberaten zwischen den 5-Tage- und 10-Tage-Gruppen. Die 28-Tage-Gesamt-mortalität betrug 12% versus 14% in der 5- bzw. 10-Tage Behandlungsgruppe.

Studie GS-US-540-9012 bei Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung mit erhöhtem Risiko für eine Krankheitsprogression

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie zur Bewertung der ambulanten Behandlung mit Remdesivir bei 562 erwachsenen Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung und mindestens einem Risikofaktor für eine Krankheitsprogression, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht. Zu den Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression gehörten: Alter  $\geq 60$  Jahre, chronische Lungenerkrankung,

**Tabelle 4: Ergebnisse der 29-Tage-Mortalität nach Ordinalskala<sup>a</sup> 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)
<b>29-Tage-Mortalität</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (95 % KI)</b>	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

- a Keine vorab-spezifizierte Analyse.
- b Die Hazard Ratios für die Baseline Ordinal Score Untergruppen stammen aus nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modellen.

Hypertonie, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, immungeschwächter Zustand, chronische leichte oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, aktuelle Krebserkrankung oder Sichelzellerkrankung. Geimpfte Patienten waren von der Studie ausgeschlossen.

Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, erhielten an Tag 1 200 mg und an den nachfolgenden Tagen einmal täglich 100 mg für insgesamt 3 Tage intravenös verabreicht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und stratifiziert nach Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung (ja/nein), Alter ( $< 60$  vs.  $\geq 60$  Jahre) und Region (USA vs. außerhalb der USA), um Remdesivir ( $n = 279$ ) oder Placebo ( $n = 283$ ) zusätzlich zur Standardbehandlung zu erhalten.

Zu Studienbeginn betrug das durchschnittliche Alter 50 Jahre (30% der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter); 52% waren Männer, 80% waren Weiße, 8% waren Farbige, 2% waren Asiaten, 44% waren Hispano- oder Lateinamerikaner; der mittlere Body-Mass-Index betrug 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Diabetes mellitus (62%), Adipositas (56%) und Hypertonie (48%). Die mediane (Q1, Q3) Dauer der Symptome vor der Behandlung betrug 5 (3,6) Tage; die mediane Viruslast betrug zu Studienbeginn 6,3 log<sub>10</sub> Kopien/ml. Die demografischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen der Remdesivir- und der Placebo-Behandlungsgruppe ausgeglichen. Die nachträgliche exploratorische Analyse optionaler Biomarker-Proben zeigte, dass 14,8% der Patienten zu Studienbeginn serologisch positiv und 37,7% serologisch negativ waren (47,5% hatten nicht in die Entnahme optionaler Biomarkerproben eingewilligt).

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit COVID-19-bedingter Krankenhauseinweisung (definiert als mindestens 24 Stunden Akutbehandlung) oder 28-Tage-Gesamt-mortalität. Ereignisse (COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte oder 28-Tage-Gesamt-mortalität) traten bei 2 (0,7%) der mit Remdesivir behandelten Patienten auf, verglichen mit 15 (5,3%) der Patienten, die im gleichen Zeitraum per Randomisierung einer Behandlung mit Placebo zugeteilt waren; dies zeigt eine 87%ige Reduzierung der COVID-19-bedingten Krankenhauseinweisungen bzw. der Ge-

samt-mortalität im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 0,134 [95 % KI 0,031 bis 0,586];  $p = 0,0076$ ). Die absolute Risikoreduktion betrug 4,6% (95 % KI 1,8% bis 7,5%). Bis Tag 28 wurden keine Todesfälle beobachtet. Sechs der 17 Krankenhauseinweisungen betrafen Patienten mit bekanntem Serostatus zu Studienbeginn (serologisch positiv:  $n = 0$  in der Remdesivir-Gruppe und  $n = 2$  in der Placebo-Gruppe; serologisch negativ:  $n = 2$  in der Remdesivir-Gruppe und  $n = 2$  in der Placebo-Gruppe). Elf der 17 Krankenhauseinweisungen betrafen Patienten mit nicht bekanntem Serostatus zu Studienbeginn in der Placebo-Gruppe und keine in der Remdesivir-Gruppe. Aufgrund der geringen Anzahl Patienten mit bekanntem Serostatus und der insgesamt niedrigen Ereignisrate kann keine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit in den nach Serostatus stratifizierten Untergruppen gezogen werden.

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.

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 93 % an humane Plasmaproteine gebunden (ex-vivo-Daten), wobei der freie Anteil zwischen 6,4 % und 7,4 % liegt. Die Bindung erfolgt unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels im Bereich von 1 bis 10 µM, ohne dass eine Sättigung der Bindung von Remdesivir nachgewiesen werden kann. Nach Gabe einer einzigen 150-mg-Dosis von [<sup>14</sup>C]-Remdesivir an gesunde Probanden war das Blut-zu-Plasma-Verhältnis der [<sup>14</sup>C]-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-Analogen-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. Eine Decyanierung von Remdesivir und/oder seinen Metaboliten, gefolgt von einer durch Rhodanase vermittelten Umwandlung, führt zur Bildung von Thiocyanat-Anion. Es wurde beobachtet, dass die nachgewiesenen Thiocyanat-Konzentrationen nach Anwendung von 100 mg und 200 mg Remdesivir signifikant niedriger waren als die endogenen Konzentrationen im menschlichen Plasma.

#### Elimination

Nach i. v. Gabe einer 150-mg-Einzeldosis von [<sup>14</sup>C]-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 Metabolitenpiegel 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. Veklury 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 potenziell 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 Harnzyklindern 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*) nach intravenöser Anwendung.

#### 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.

## 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) (E 507)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes) (E 524)

### 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 24 Stunden bei unter 25 °C oder 48 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 mit 19 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und in isotonomischer 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.
- Für die Rekonstitution von Remdesivir Pulver nur **steriles Wasser** für Injektionszwecke verwenden.
- 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

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

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

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 empfohlen, die Lösung unverzüglich nach der Zubereitung anzuwenden, sofern möglich.

- Mit Hilfe von Tabelle 5 kann bestimmt werden, wieviel isotomische Natriumchloridlösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.
- Das erforderliche Volumen an isotonomischer 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 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 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 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder 48 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) stabil.

Nach Abschluss der Infusion mit mindestens 30 ml isotonomischer 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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
12. April 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2022

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt