

▼ 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 pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)
- Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), 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

Siehe Tabellen 1 und 2

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtigen Patienten, ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich. Allerdings sind die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Nierenfunk-

tionstörung und terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) begrenzt (siehe Abschnitt 4.4) und basieren auf einer 5-tägigen Behandlungsdauer. Der Zeitpunkt der Verabreichung von Remdesivir ist unabhängig von einer Dialyse (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B, C) ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings sind die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt und basieren lediglich auf einer einmaligen Anwendung einer 100-mg-Dosis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remdesivir bei Kindern in einem Alter von unter 4 Wochen und einem Körpergewicht von weniger als 3 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 Tabellen 3 und 4

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

	Als intravenöse Infusion verabreicht		
	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
Tag 1 (Einmalige Startdosis)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Ab Tag 2 (einmal täglich)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelle 2: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage.
Patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage , beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Täglich für 3 Tage , beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Nicht zutreffend.

Tabelle 3: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

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

Tabelle 4: Empfohlene Infusionsrate – für rekonstituiertes und verdünntes Remdesivir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg und weniger als 40 kg

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

a Die Infusionsrate kann basierend auf dem zu infundierenden Gesamtvolumen angepasst werden.

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.

Nierenfunktionsstörung

Sofern klinisch angezeigt, sollte bei den Patienten vor Beginn und während der Be-

handlung mit Remdesivir die eGFR bestimmt werden. Die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz, die im Rahmen der Studie GS-US-540-5912 gemeldet wurden, waren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Remdesivir vergleichbar. Es liegen jedoch nur begrenzt Sicherheitsdaten zu dieser Patientenpopulation vor. Daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der signifikant höheren Exposition gegenüber dem Metaboliten GS-441524 während der Behandlung mit Remdesivir engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden (siehe Abschnitt 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 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

Dieses Arzneimittel enthält 212 mg Natrium pro 100-mg-Dosis, entsprechend 10,6% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der *in vitro* beobachteten antagonistischen Wirkung wird die gleichzeitige Anwendung von Remdesivir und Chloroquinphosphat oder Hydroxychloroquin-Sulfat nicht empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Remdesivir

In vitro ist Remdesivir ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, das Stoffwechsellenzym CYP3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (*organic anion-transporting polypeptides*) 1B1 (OATP1B1) und den P-Glykoprotein-Transporter (P-gp-Transporter). GS-704277 (ein Metabolit von Remdesivir) ist ein Substrat für OATP1B1 und OATP1B3.

Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Remdesivir durchgeführt. In Tabelle 5 sind die pharmakokinetischen Auswirkungen der untersuchten Arzneimittel auf Remdesivir und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524 zusammengefasst.

Auswirkungen von Remdesivir auf andere Arzneimittel

Remdesivir ist kein klinisch relevanter Hemmer von CYP3A4, OATP1B1 und OATP1B3. *In vitro* ist Remdesivir ein Hemmer von UGT1A1, MATE1, OAT3 und OCT1; es sind jedoch keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Remdesivir und Substraten dieser Enzyme oder Transporter zu erwarten.

Remdesivir ist kein klinisch relevanter Induktor von CYP3A4. *In vitro* bewirkte Remdesivir eine Induktion von CYP1A2, jedoch sind keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Remdesivir und Substraten von CYP1A2 zu erwarten.

Es wurden Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Remdesivir durchgeführt. Tabelle 6 enthält eine Zusammenfassung der Auswirkungen von Remdesivir auf die Pharmakokinetik untersuchter Arzneimittel.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remdesivir bei Schwangeren vor (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge). Die meisten Expositionen traten im zweiten, dritten oder einem unbekanntem Trimester auf, und die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein Risiko hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen des Hauptmetaboliten von Remdesivir, die im Bereich

Tabelle 5: Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Remdesivir und die Metaboliten GS-704277 und GS-441524.

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel Dosis (mg)	Wechselwirkung Veränderung des geometrischen Mittelwerts (%)	Empfehlung bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Ciclosporin 400, Einzeldosis	Remdesivir: C_{max} ↑ 49 % AUC_{inf} ↑ 89 % GS-704277: C_{max} ↑ 151 % AUC_{inf} ↑ 197 % GS-441524: C_{max} ↑ 17 % AUC_{inf} ↔ Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit Inhibitoren von OATP1B1/1B3 und/oder P-gp sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 angewendet wird.
Carbamazepin 300, zweimal täglich	Remdesivir: C_{max} ↓ 13 % AUC_{inf} ↓ 8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓ 17 % Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit starken CYP3A4-Induktoren oder CYP3A4-Inhibitoren sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp angewendet wird.

HINWEIS: Die Wechselwirkungsstudie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt.

Tabelle 6: Auswirkungen von Remdesivir auf andere Arzneimittel

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel (mg)	Remdesivir Dosis (mg)	Wechselwirkung Veränderung des geometrischen Mittelwerts (%)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
Midazolam 2,5, Einzeldosis	200, Einzeldosis	C_{max} ↑ 29 % ^a AUC_{inf} ↑ 20 % ^a Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit Substraten von CYP3A ist keine Hemmung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Substraten von CYP3A angewendet wird.
Midazolam 2,5, Einzeldosis	200, Einzeldosis, gefolgt von 100 einmal täglich (10 Dosen) ^b	C_{max} ↑ 45 % ^c AUC_{inf} ↑ 30 % ^c Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit Substraten von CYP3A ist keine Induktion zu erwarten.	
Pitavastatin 2, Einzeldosis	200, Einzeldosis	C_{max} ↑ 5 % ^a AUC_{inf} ↑ 17 % ^a Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remdesivir mit Substraten von OATP1B1/OATP1B3 ist keine Hemmung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich, wenn es gleichzeitig mit Substraten von OATP1B1/OATP1B3 angewendet wird.

HINWEIS: Die Wechselwirkungsstudie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt.

- a. Keine Auswirkung = 1,00 (0,80–1,25)
- b. Verabreichung von Midazolam zusammen mit der letzten Dosis Remdesivir
- c. Keine Auswirkung = 1,00 (0,70–1,43)

der humantherapeutischen Expositionen lagen (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund der sehr begrenzten Erfahrungen sollte Remdesivir während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit dem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Eine Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft kann in Betracht gezogen werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist die Anwendung wirksamer Verhütungsmittel während der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Stillzeit

Remdesivir und sein Hauptmetabolit werden nach der intravenösen Anwendung in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des geringen Übergangs in die Muttermilch und der mangelnden

oralen Bioverfügbarkeit ist keine klinische Wirkung auf das Kind zu erwarten.

Da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, sollte eine Entscheidung über das Stillen während der Behandlung nach einer sorgfältigen individuellen Abwägung des Nutzens und Risikos getroffen werden.

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 7 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 7: 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 entsprach der Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT), der Aspartataminotransferase (AST) oder beider bei Studienteilnehmern, die Remdesivir erhielten, dem 1,25- bis 2,5-Fachen des oberen Normwertes (*Upper Limit of Normal*, ULN) (10 %) oder dem 2,5- bis 5-Fachen der ULN (4 %). In klinischen Studien mit COVID-19-Patienten war die Inzidenz erhöhter Transaminasen bei mit Remdesivir behandelten Patienten ähnlich wie bei Patienten, die Placebo oder die Standardtherapie erhielten.

Verlängerte Prothrombinzeit

In einer klinischen Studie (NIAID ACTT-1) mit Patienten mit COVID-19 war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder INR (überwiegend unter dem 2-Fachen der ULN) 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. 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.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In der Studie GS-US-540-5912 erhielten 163 hospitalisierte Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung und akuter Nierenschädigung, chronischer Nierenerkrankung

oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz Remdesivir bis zu 5 Tage lang (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Sicherheitsdaten zu diesen Patienten waren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Remdesivir vergleichbar. In derselben Studie war die Inzidenz einer verlängerten Prothrombinzeit oder einer erhöhten INR bei den mit Remdesivir behandelten Patienten höher als bei Behandlung mit Placebo, wobei hinsichtlich der Inzidenz von Blutungsereignissen zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Bewertung der Sicherheit von Remdesivir bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 basiert auf den Daten einer offenen klinischen Phase-2/3-Studie (Studie GS-US-540-5823), in die 53 Patienten eingeschlossen waren, die mit Remdesivir behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen, die in klinischen Studien mit Remdesivir bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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. In einer Studie zur klinischen Pharmakologie wurde 60 gesunden Probanden 600 mg Remdesivir als Einzeldosis über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht; dies entspricht dem 3-fachen der therapeutischen Startdosis von 200 mg. Über Übelkeit und/oder Erbrechen (Schweregrade 1–2) wurde bei 33 (55 %) Probanden berichtet. Ein Proband (2 %) hatte erhöhte AST- und ALT-Werte (Schweregrad 4), ohne dass der Bilirubin-Wert erhöht war.

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-Prodrug, 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 Kettenterminierung 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 (EC₅₀) 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 EC₅₀-Werten von 280 nM nach 72 Stunden Behandlung bzw. 115 nM nach 48 Stunden Behandlung. Die EC₅₀-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 A549-hACE2-, HEP-2- und normalen humanen Atemwegsepithelzellen.

Bei *In-vitro*-Tests zeigte Remdesivir im Vergleich zu einem früheren SARS-CoV-2-Isolat (Linie A) eine vergleichbare antivirale Aktivität (Veränderung der EC₅₀-Werte unter dem Grenzwert von 2,8-fach für die Veränderung der *In-vitro*-Empfindlichkeit) gegen klinische Isolate von SARS-CoV-2-Varianten, einschließlich der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) und Omicron (einschließlich B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 und XBF). Bei diesen Varianten lag die Veränderung der EC₅₀-Werte zwischen 0,2- bis 2,3-fach im Vergleich zu einem früheren SARS-CoV-2-

Isolat (Linie A). Unter Verwendung des SARS-CoV-2-Replikon-Systems zeigte Remdesivir im Vergleich zu dem Wildtyp-Referenz-Replikon (Linie B) eine vergleichbare antivirale Aktivität (Veränderung der EC₅₀-Werte unter dem Grenzwert von 2,5-fach für die Veränderung der *In-vitro*-Empfindlichkeit) gegen die Omicron-Subvarianten BA.2.86 und XBB.1.9.2.

Resistenz

In Zellkultur

SARS-CoV-2-Isolate mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir wurden in Zellkultur selektiert. Bei einer Selektion mit GS-441524, dem Hauptnucleosid 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 EC₅₀-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 rekombinantes 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 Remdesivir behandelt wurden, ähnlich wie mit Placebo. Bei zwei mit Remdesivir 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 ($\leq 3,4$ -fach) assoziiert werden. Keine der anderen beobachteten RNA-abhängigen RNA-Polymerase-Substitutionen bei mit Remdesivir behandelten Patienten

wurde mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.

In der Studie GS-US-540-5773 wurden bei 4 von 19 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (nsp12) beobachtet. Die Substitutionen T76I, A526V, A554V und C697F waren nicht mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert ($\leq 1,45$ -fache Veränderung der Empfindlichkeit). Die Auswirkung der Substitution E665K auf die Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir konnte mangels Replikation nicht ermittelt werden.

In der Studie GS-US-540-9012 war unter 244 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 Remdesivir behandelt wurden, ähnlich wie mit Placebo. Bei einem mit Remdesivir behandelten Patienten trat eine Substitution der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A376V) auf und war *in vitro* mit einer Abnahme der Remdesivir-Empfindlichkeit (12,6-fach) assoziiert. Keine der anderen beobachteten Substitutionen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase oder anderer Proteine des Replikations-Transkriptions-Komplexes bei mit Remdesivir behandelten Patienten wurde mit einer Resistenz gegen Remdesivir assoziiert.

In der Studie GS-US-540-5912 traten bei 8 von 60 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase auf. Bei 4 mit Remdesivir behandelten Patienten traten Substitutionen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (M794I, C799F oder E136V) auf; diese waren *in vitro* mit einer reduzierten Empfindlichkeit ($\leq 3,5$ -fach) gegenüber Remdesivir assoziiert. Keine der anderen Substitutionen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase, die bei mit Remdesivir behandelten Patienten nachgewiesen wurden, waren mit einer Resistenz gegenüber Remdesivir assoziiert.

In der Studie GS-US-540-5823 wurden bei einem von 23 Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden und für die Sequenzierungsdaten von der Baseline und nach der Baseline vorlagen, Substitutionen der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (A656P und G670V) beobachtet. Die beobachteten Substitutionen wurden nicht 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 SpO₂ > 94 % und eine Atemfrequenz < 24 Atemzüge/min ohne zusätzliche Sauerstoffgabe; schwere Erkrankung war definiert als eine SpO₂ \leq 94 % bei Raumluft, eine Atemfrequenz \geq 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 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 8 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 betragen 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 Patienten, darunter 8 Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), 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 ≥ 60 Jahre, chronische Lungenerkrankung, Hypertonie, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, immungeschwächter Zustand, chronische leichte oder mittelschwere Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, aktuelle Krebserkrankung oder Sichelzellerkrankung. Geimpfte Patienten waren von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 8: 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)	

a Keine vorab-spezifizierte Analyse.

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

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. ≥ 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/m². 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 log₁₀ 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 Gesamt 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.

Studie GS-US-540-5912 bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung und Nierenfunktionsstörung

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (Studie GS-US-540-5912) wurde Remdesivir 200 mg einmal täglich für 1 Tag gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich für 4 Tage (für eine intravenös verabreichte Gesamttherapie von bis zu 5 Tagen) bei 243 hospitalisierten erwachsenen Patienten mit bestätigter COVID-19-Erkrankung und Nierenfunktionsstörung untersucht. Die Studie umfasste 90 Patienten (37% mit akuter Nierenschädigung (definiert als 50%ige Erhöhung des Serumkreatinins innerhalb eines 48-stündigen Zeitraums, die trotz unterstützender Therapiemaßnahmen ≥ 6 Stunden lang anhielt), 64 Patienten (26% mit chronischer Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/Minute) und 89 Patienten (37% mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/Minute), die dialysepflichtig waren. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, stratifiziert nach terminaler Niereninsuffizienz, Erfordernis einer High-Flow-Sauerstofftherapie und Region (USA vs. außerhalb der USA), um Remdesivir ($n = 163$) oder Placebo ($n = 80$) zusätzlich zur Standardversorgung zu erhalten.

Bei Studienbeginn lag das mittlere Alter bei 69 Jahren (wobei 62% der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren); 57% der Patienten waren männlich, 67% waren Weiße, 26% waren Farbige und 3% waren Asiaten. Die häufigsten Risikofaktoren bei Studienbeginn waren Hypertonie (89%), Diabetes mellitus (79%) und kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (51%); die Verteilung der Risikofaktoren war zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Bei Studienbeginn erhielten insgesamt

45 Patienten (19%) eine High-Flow-Sauerstofftherapie, 144 (59%) erhielten eine Low-Flow-Sauerstofftherapie und 54 (22%) erhielten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr; keiner der Patienten erhielt eine invasive mechanische Beatmung (*invasive mechanical ventilation*, IMV). Insgesamt 182 Patienten (75%) erhielten keine Nierenersatztherapie, und 31 Patienten (13%) hatten einen COVID-19-Impfstoff erhalten. Die Studie wurde aufgrund von Problemen in Bezug auf die Durchführbarkeit vorzeitig beendet und hatte keine ausreichende Teststärke, um primäre (Gesamtmortalität oder IMV bis Tag 29) und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zu beurteilen, da weniger Patienten als erwartet in die Studie aufgenommen wurden.

QT

In einer umfangreichen QT-/QTc-Studie, in der 60 gesunden Probanden 600 mg Remdesivir als Einzelbehandlung verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen auf das QTc-Intervall beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studie GS-US-540-5823 ist eine einarmige, offene Studie, in der die Pharmakokinetik und Sicherheit von Remdesivir bei pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 28 Tagen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg mit COVID-19 ($n = 53$) untersucht wurden. Die Wirksamkeitsendpunkte waren sekundär und wurden deskriptiv analysiert und sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Die Studie läuft derzeit noch.

Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg erhielten Remdesivir 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (d. h. die Erwachsenen-Dosierung); Patienten mit einem Gewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg erhielten Remdesivir 5 mg/kg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 2,5 mg/kg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen. Die mediane (Bereich) Exposition gegenüber Remdesivir dauerte 5 (1, 10) Tage.

Bei Studienbeginn lag das mediane Alter bei 7 Jahren (Bereich: 0,1 bis 17 Jahre); 57% waren weiblich; das mediane Gewicht betrug 24,6 kg (Bereich: 4 kg bis 192 kg). Insgesamt 19 Patienten (37%) waren adipös (altersadaptierter BMI ≥ 95 . Perzentil); 7 (58%), 2 (17%), 3 (27%), 3 (27%) und 4 (80%) Patienten in den Kohorten 1, 2, 3, 4 bzw. 8. Insgesamt 12 Patienten (23%) erhielten bei Therapiebeginn eine invasive mechanische Beatmung (Punktzahl 2 auf einer 7-Punkte-Ordinalskala), 18 (34%) erhielten eine nicht-invasive mechanische Beatmung oder High-Flow-Sauerstofftherapie (Punktzahl 3), 10 (19%) erhielten Low-Flow-Sauerstofftherapie (Punktzahl 4) und 13 (25%) erhielten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Punktzahl 5). Die mediane Gesamtdauer (Q1, Q3) der Symptome und des Krankenhausaufenthalts vor der ersten Remdesivir-Dosis betrug 5 (3, 7) Tage bzw. 1 (1, 3) Tag.

In der Gesamtpopulation der Studie betrug die mediane (Q1, Q3) Veränderung des klinischen Zustands (bewertet auf einer 7-Punkte-Ordinalskala, die vom Tod [Punktzahl 1] bis zur Entlassung aus dem Kranken-

haus [Punktzahl 7] reichte) $+2,0$ (1,0; 4,0) Punkte an Tag 10 gegenüber dem Ausgangswert. Unter Patienten mit einer Punktzahl von ≤ 5 auf der Ordinalskala bei Studienbeginn betrug der Anteil jener, die an Tag 10 eine Verbesserung des klinischen Zustands um ≥ 2 Punkte erreichten, 75,0% (39/52); die mediane (Q1, Q3) Zeit bis zur Besserung betrug 7 (5, 16) Tage. Insgesamt wurden bis Tag 10 60% der Patienten entlassen. Die meisten Patienten, d. h. 92% (49/53), erhielten zur Behandlung von COVID-19 neben Remdesivir mindestens 1 Begleitmedikament, darunter Immunmodulatoren und Entzündungshemmer. Drei Patienten verstarben während der Studie.

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 und Patienten mit COVID-19 untersucht.

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 [^{14}C]-Remdesivir an gesunde Probanden war das Blut-zu-Plasma-Verhältnis der [^{14}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 Nucleosid-Analogen-Triphosphat GS-443902 metabolisiert (bildet sich intrazellulär). Der metabolische Aktivierungsweg beinhaltet eine Hydrolyse durch Esterasen, was zur Bildung des Zwischenmetaboliten, GS-704277, führt. In der Leber sind die Esterasen Carboxylesterase 1 und Cathepsin A für 80% bzw. 10% des Stoffwechsels von Remdesivir verantwortlich.

Eine Phosphoramidat-Spaltung, gefolgt von einer Phosphorylierung, bilden das aktive Triphosphat GS-443902. Eine Dephosphorylierung von allen phosphorylierten Metaboliten kann zur Bildung des Nucleosid-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 [^{14}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.

Pharmakokinetik von Remdesivir und Metaboliten bei Erwachsenen mit COVID-19

Die pharmakokinetische Exposition gegenüber Remdesivir und seinen Metaboliten bei Erwachsenen mit COVID-19 ist in Tabelle 9 angegeben.

Andere besondere Patientengruppen

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter

Auf Grundlage von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Alter wurden die pharmakokinetischen Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Remdesivir mithilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse bewertet. Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Remdesivir und seine Metaboliten (GS-704277 und GS-441524). Die pharmakokinetische Exposition gegenüber dem Metaboliten GS-441524 war bei hospitalisierten COVID-19-Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren mäßig erhöht; aber es ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Schwangerschaft

In der Studie CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032) waren die mittleren Expositionen (AUC_{tau} , C_{max} und C_{tau}) von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Es wurden populationspharmakokinetische Modelle für Remdesivir und seine zirkulierenden Metaboliten (GS-704277 und GS-441524) verwendet, die mithilfe gepoolter Daten aus Studien an gesunden Probanden und an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit COVID-19 entwickelt wurden, um die pharmakokinetischen Expositionen bei 50 Kindern und Jugendlichen im Alter

Tabelle 9: PK-Parameter^a von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) bei mehrfacher Dosierung nach i. v. Anwendung von Remdesivir 100 mg bei Erwachsenen mit COVID-19

Parameter Mittelwert ^b (95 %-KI)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2700 (2440; 2990)	143 (135; 152)	198 (180; 218)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	1710 (1480; 1980)	2410 (2250; 2580)	392 (348; 442)
C _{tau} (ng/ml)	NN	61,5 (56,5; 66,8)	NN

KI = Konfidenzintervall; NN = nicht nachweisbar (24 Stunden nach Dosierung)
 a. Populationspharmakokinetische Schätzungen für eine 30-minütige i. v. Infusion für einen Zeitraum von 3 Tagen (Studie GS-US-540-9012, n = 147).
 b. Schätzungen des geometrischen Mittelwerts

von ≥ 28 Tagen bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 3 kg vorherzusagen (Studie GS-US-540-5823) (Tabelle 10). Die geometrischen mittleren Expositionen (AUC_{tau}, C_{max} und C_{tau}) waren bei diesen Patienten mit den verabreichten Dosen für Remdesivir (44 % bis 147 %), GS-441524 (-21 % bis 25 %) und GS-704277 (7 % bis 91 %) höher als bei erwachsenen hospitalisierten Patienten mit COVID-19. Die Erhöhungen wurden nicht als klinisch signifikant erachtet.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) und des sonstigen Bestandteils SBECD wurde bei gesunden Probanden, Patienten mit leichter (eGFR 60–89 ml/Minute), mittelgradiger (eGFR 30–59 ml/Minute) oder schwerer (eGFR 15–29 ml/Minute) Nieren-

funktionsstörung oder mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/Minute), die hämodialysepflichtig oder nicht hämodialysepflichtig waren, nach einer Einzeldosis von bis zu 100 mg Remdesivir untersucht (Tabelle 11); außerdem wurde die Pharmakokinetik in einer Phase-3-Studie bei COVID-19-Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/Minute) untersucht, die Remdesivir 200 mg an Tag 1 gefolgt von 100 mg von Tag 2 bis Tag 5 erhielten (Tabelle 12).

Die pharmakokinetischen Expositionen gegenüber Remdesivir wurden durch die Nierenfunktion oder den Zeitpunkt der Anwendung von Remdesivir in Bezug auf eine Dialyse nicht beeinflusst. Die Expositionen gegenüber GS-704277, GS-441524 und SBECD waren bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit normaler

Nierenfunktion bis zu 2,8-fach, 7,9-fach bzw. 20-fach erhöht, was aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Sicherheitsdaten nicht als klinisch signifikant angesehen wird. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nach einer Einzeldosis von 100 mg Remdesivir untersucht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion waren die mittleren Expositionen (AUC_{inf}, C_{max}) gegenüber Remdesivir und GS-704277 bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung vergleichbar und bei schwerer Leberfunktionsstörung bis zu 2,4-mal höher; die Erhöhung wurde jedoch nicht als klinisch signifikant angesehen.

Hospitalisierung

Die pharmakokinetische Exposition gegenüber Remdesivir bei hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie lag im Allgemeinen innerhalb des Bereichs der Exposition bei nicht hospitalisierten Patienten. Die Konzentrationen der Metaboliten GS-704277 und GS-441524 waren mäßig erhöht.

Wechselwirkungen

In vitro:

Remdesivir hemmte CYP3A4. In physiologisch relevanten Konzentrationen (Steady-State) hemmten weder Remdesivir noch

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter^a: Schätzung der Steady-State-Plasmakonzentrationen von Remdesivir, GS-441524 und GS-704277 bei pädiatrischen und erwachsenen hospitalisierten COVID-19-Patienten

Parameter-Mittelwert ^b	Pädiatrische Patienten					Erwachsene hospitalisierte Patienten (N = 277)
	Kohorte 1	Kohorte 8	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	
	12 bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 Jahre, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (N = 5)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 20 bis < 40 kg (N = 12)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 12 bis < 20 kg (N = 11)	28 Tage bis < 18 Jahre, mit einem Körpergewicht von 3 bis < 12 kg (N = 10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/mL)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC _{tau} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC _{tau} (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C _{tau} (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Die PK-Parameter wurden mittels populationspharmakokinetischer Modellierung mit einer Zeitdauer von 0,5 Stunden für die Remdesivir-Infusionen simuliert.

b Schätzungen des geometrischen Mittelwerts.

Pädiatrische hospitalisierte Patienten stammen aus Studie GS-US-540-5823; die Patienten erhielten 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (Kohorte 1 und 8), oder 5 mg/kg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 2,5 mg/kg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (Kohorte 2–4), über eine Gesamt-Behandlungsdauer von bis zu 10 Tagen.

Erwachsene hospitalisierte Patienten stammen aus Studie CO-US-540-5844 (einer randomisierten Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und antiviralen Aktivität von Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung); die Patienten erhielten 200 mg an Tag 1, gefolgt von Remdesivir 100 mg einmal täglich an den nachfolgenden Tagen (Gesamt-Behandlungsdauer von 10 Tagen).

Tabelle 11: Statistischer Vergleich der pharmakokinetischen Parameter^a von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) nach Gabe einer Einzeldosis zwischen erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion^b (leichte, mittelgradige, schwere Nierenfunktionsstörung und terminale Niereninsuffizienz) und erwachsenen Patienten^a mit normaler Nierenfunktion

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

KI = Konfidenzintervall; GLSM = geometrischer Mittelwert der kleinsten Quadrate (*geometric least-squares mean*)

- a Die Expositionen wurden anhand einer nicht kompartmentellen Analyse aus der dedizierten Phase-1-Studie GS-US-540-9015 zu Nierenfunktionsstörung geschätzt; es wurden Einzeldosen von bis zu 100 mg angewendet; für jeden Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde ein entsprechender erwachsener Patient mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), demselben Geschlecht und einem ähnlichen Body-Mass-Index (BMI (± 20 %)) sowie einem ähnlichen Alter (± 10 Jahre) aufgenommen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und entsprechende erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion erhielten die gleiche Remdesivir-Dosis.
- b Die eGFR wurde anhand der Gleichung für „Modification of Diet in Renal Disease“ (Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen) berechnet und in ml/min/1,73 m² angegeben.
- c Verhältnis berechnet für den Vergleich der PK-Parameter von Prüfpatienten (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) mit Referenzpatienten (Patienten mit normaler Nierenfunktion)
- d AUC_{0–72 h} für dialysepflichtige Patienten

Tabelle 12: Pharmakokinetische Parameter^a von Remdesivir und seinen Metaboliten (GS-441524 und GS-704277) nach i. v. Gabe von Remdesivir (200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg täglich an den Tagen 2–5) an Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung und stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

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

- a Populationspharmakokinetische Schätzungen für 30-minütige i. v. Infusion für 5 Tage (Studie GS-US-540-5912, n = 90)
- b Schätzungen des geometrischen Mittelwerts

seine Metaboliten GS-441524 und GS-704277 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6. Remdesivir ist kein Inhibitor der CYP450-Enzyme.

Remdesivir induzierte CYP1A2 und potenziell CYP3A4, aber nicht CYP2B6.

Die Daten indizieren keine klinisch relevante Hemmung von UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 oder 2B7 durch Remdesivir oder seine Metaboliten GS-441524 und GS-704277. Remdesivir hemmte UGT1A1, seine Metaboliten bewirkten hingegen keine derartige Hemmung.

Für GS-441524 und GS-704277 war das einzige Enzym, für das ein Stoffwechsel nachgewiesen werden konnte, UGT1A3.

Remdesivir hemmte OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 und OATP1B3. In physiologisch relevanten Konzentrationen hemmten Remdesivir und seine Metaboliten nicht P-gp und BCRP (siehe Abschnitt 4.5).

In vivo:

Basierend auf klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Remdesivir sind zusammen mit Substraten von CYP1A2, CYP3A4 (einschließlich Dexamethason), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 und OATP1B3 keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

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*) 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

4 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 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, und die Nadel in die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche einführen.
 - 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 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.

Erwachsene und pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)

- Mit Hilfe von Tabelle 13 kann bestimmt werden, wieviel isotonische Natriumchloridlösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen ist.
- Das erforderliche Volumen an isotonischer Natriumchloridlösung gemäß Tabelle 13 unter Verwendung einer Spritze und Nadel mit geeigneter Größe aus dem Beutel entnehmen und verwerfen.
- Das erforderliche Volumen von rekonstituiertem Remdesivir gemäß Tabelle 13 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.

Pädiatrische Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von 3 kg bis unter 40 kg)

- Das 100 mg/20 ml (5 mg/ml) Remdesivir-Konzentrat mit isotonischer Natriumchloridlösung auf eine feste Konzentration von 1,25 mg/ml weiter verdünnen.

Tabelle 13: 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 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.

- Das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen der 1,25 mg/ml Remdesivir-Infusionslösung errechnet sich aus den pädiatrischen gewichtsbasierten Dosierungsschemata von 5 mg/kg für die Startdosis und 2,5 mg/kg für jede Erhaltungsdosis.
- Für die Dosierung bei pädiatrischen Patienten sollten kleine Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung (z. B. 25, 50 oder 100 ml) oder eine Spritze in der entsprechenden Größe verwendet werden. Die empfohlene Dosis wird als intravenöse Infusion mit einem von der Dosis abhängigen Gesamtvolumen verabreicht, um die Remdesivir-Zielkonzentration von 1,25 mg/ml zu erreichen.
- Für die Verabreichung von Mengen < 50 ml kann eine Spritze verwendet werden.

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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

