

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Veklury 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de remdesivir. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg/ml de solution de remdesivir.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient 3 g de sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).
Poudre de couleur blanche à blanc cassé à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Veklury est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez :

- les adultes et les patients pédiatriques (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (oxygénothérapie à bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement).
- les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

(voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent le remdesivir (voir rubrique 4.4).

Les patients recevant le remdesivir en ambulatoire doivent faire l'objet d'une surveillance selon la pratique médicale locale. À utiliser dans les situations dans lesquelles il est possible de traiter les réactions d'hypersensibilité sévères, notamment l'anaphylaxie.

Posologie

Tableau 1 : Dose recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques

	Administrée par perfusion intraveineuse		
	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)	Patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Jour 1 (dose de charge unique)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Jour 2 et jours suivants (une fois par jour)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tableau 2 : Durée du traitement

	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)	Patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Patients atteints d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie	Chaque jour pendant au moins 5 jours, sans dépasser 10 jours	Chaque jour pendant au moins 5 jours, sans dépasser 10 jours	Chaque jour pendant une durée maximale totale de 10 jours
Patients ne nécessitant pas une oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID- 19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes	Non applicable

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie du remdesivir n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie du remdesivir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris chez ceux sous dialyse. Cependant, les données de sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez ceux présentant une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) sont limitées (voir rubrique 4.4) et reposent sur une durée de traitement de 5 jours. Le moment de l'administration du remdesivir ne tient pas compte de la dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie du remdesivir n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (classe A, B, C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Cependant, les données de sécurité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées et reposent sur l'administration d'une dose unique de 100 mg.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du remdesivir chez les enfants âgés de moins de 4 semaines et pesant moins de 3 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population immunodéprimée

La sécurité et l'efficacité du remdesivir chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse.

Le remdesivir est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.

Il ne doit pas être administré sous forme d'injection intramusculaire (IM).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Tableau 3 : Débit de perfusion recommandé — pour remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion après reconstitution et dilution chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg

Volume de la poche de perfusion	Durée de perfusion	Débit de perfusion
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

Tableau 4 : Débit de perfusion recommandé — pour remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion après reconstitution et dilution chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg

Volume de la poche de perfusion	Durée de perfusion	Débit de perfusion ^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 Le débit de perfusion peut être ajusté en fonction du volume total à perfuser.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions liées à la perfusion et les réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques, ont été observées pendant et au décours de l'administration du remdesivir. Les signes et symptômes peuvent comprendre hypotension, hypertension, tachycardie, bradycardie, hypoxie, fièvre, dyspnée, respiration sifflante, angioedème, éruption cutanée, nausées, vomissements, diaphorèse et frissonnements. Un débit de perfusion plus lent, avec une durée de perfusion maximale

de 120 minutes, peut être utilisé pour potentiellement prévenir ces signes et symptômes. Surveiller les patients pour détecter la survenue de réactions d'hypersensibilité pendant et après l'administration de remdesivir selon l'appréciation clinique. Les patients recevant le remdesivir en ambulatoire doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration selon la pratique médicale locale. Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, arrêter immédiatement l'administration du remdesivir et initier un traitement approprié.

Insuffisance rénale

Selon l'appréciation clinique, le DFGe des patients doit être déterminé avant d'instaurer le traitement par remdesivir et pendant le traitement. Les données de sécurité concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une IRCT rapportées pendant l'étude GS-US-540-5912 ont été comparables au profil de sécurité connu du remdesivir. Cependant, les données de sécurité sont limitées dans cette population de patients. Par conséquent, compte tenu de l'exposition significativement plus élevée du métabolite GS-441524, les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une IRCT doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par remdesivir afin de détecter d'éventuels effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Risque de diminution de l'activité antivirale en cas d'administration concomitante avec de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine

L'administration concomitante du remdesivir et du phosphate de chloroquine ou du sulfate d'hydroxychloroquine est déconseillée, des données *in vitro* démontrant un effet antagoniste de la chloroquine sur l'activation métabolique intracellulaire et l'activité antivirale du remdesivir (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Patients immunodéprimés :

Il n'est pas établi si la durée de traitement de trois jours est suffisante pour éliminer le virus chez les patients immunodéprimés, pour lesquels on observe une excrétion virale prolongée. Il y a un risque potentiel de développement d'une résistance. Les données disponibles sont très limitées.

Excipients

Ce médicament contient 212 mg de sodium par dose de 100 mg, ce qui équivaut à 10,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Du fait de l'antagonisme observé *in vitro*, l'administration concomitante du remdesivir avec le phosphate de chloroquine ou le sulfate d'hydroxychloroquine est déconseillée.

Interactions pharmacocinétiques

Effets des autres médicaments sur le remdesivir

In vitro, le remdesivir est un substrat des estérases dans le plasma et les tissus, de l'enzyme métabolisant les médicaments CYP3A4, et est un substrat des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et des transporteurs de glycoprotéines P (P-gp). Le GS-704277 (un métabolite du remdesivir) est un substrat d'OATP1B1 et d'OATP1B3.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée avec le remdesivir. Le tableau 5 résume les effets pharmacocinétiques des médicaments étudiés sur le remdesivir et les métabolites GS-704277 et GS-441524.

Tableau 5 : Effet des autres médicaments sur le remdesivir et les métabolites GS-704277 et GS-441524

Dose du médicament administré de façon concomitante (mg)	Interaction Variation moyenne géométrique (%)	Recommandation concernant l'administration concomitante
Cyclosporine 400 dose unique	remdesivir : C_{max} ↑49 % ASC_{inf} ↑89 % GS-704277 : C_{max} ↑151 % ASC_{inf} ↑197 % GS-441524 : C_{max} ↑17 % ASC_{inf} ↔ Aucune interaction n'est attendue lors de l'administration concomitante du remdesivir et d'inhibiteurs d'OATP1B1/1B3 et/ou de la P-gp.	Aucune adaptation de la posologie du remdesivir n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs d'OATP1B1 et d'OATP1B3.
Carbamazépine 300 deux fois par jour	remdesivir : C_{max} ↓13 % ASC_{inf} ↓8 % GS-704277 : C_{max} ↔ ASC_{inf} ↔ GS-441524 : C_{max} ↔ ASC_{inf} ↓17 % Aucune interaction n'est attendue lors de l'administration concomitante du remdesivir et d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.	Aucune adaptation de la posologie du remdesivir n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

REMARQUE : Étude d'interaction menée chez des volontaires sains.

Effets du remdesivir sur les autres médicaments

In vitro, le remdesivir est un inhibiteur de CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 et OATP1B3. Jusqu'à ce que les données cliniques respectives soient disponibles, l'administration concomitante de substrats sensibles de ces enzymes et/ou transporteurs doit être considérée avec prudence. Le remdesivir a induit le CYP1A2 et potentiellement le CYP3A *in vitro*. Une administration concomitante du remdesivir avec des substrats de CYP1A2 ou CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite peut entraîner une perte de leur efficacité.

La dexaméthasone est un substrat de CYP3A4 et le remdesivir est un inhibiteur du CYP3A4. Cependant, du fait de sa clairance rapide après une administration IV, il est peu probable que le remdesivir ait un effet significatif sur l'exposition à la dexaméthasone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du remdesivir chez la femme enceinte. La plupart des expositions sont survenues au cours du deuxième, troisième trimestre ou trimestre non précisé et il n'y a pas eu de risque mis en évidence sur la base des données disponibles.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des expositions du principal métabolite du remdesivir qui étaient proches des expositions thérapeutiques chez les humains (voir rubrique 5.3).

En raison des données cliniques très limitées, le remdesivir ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce médicament. Son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres peut être envisagée.

L'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

Allaitement

Le remdesivir et son principal métabolite sont excrétés en très petites quantités dans le lait maternel après l'administration intraveineuse. Aucun effet clinique chez les nourrissons n'est attendu en raison du faible transfert dans le lait maternel et de la faible biodisponibilité orale.

Compte-tenu des données cliniques limitées, la décision d'allaiter pendant le traitement doit être prise après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du remdesivir sur la fertilité humaine. Chez les rats mâles, le traitement par remdesivir n'a produit aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité. Chez les rates, cependant, une altération de la fertilité a été observée (voir rubrique 5.3). La pertinence pour les humains n'est pas connue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le remdesivir ne devrait avoir aucune influence ou devrait avoir une influence négligeable sur ces aptitudes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent chez les volontaires sains est l'augmentation des transaminases (14 %). L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients atteints de la COVID-19 est la nausée (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le Tableau 6 sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 6 : Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Rare	hypersensibilité
Fréquence indéterminée	réaction anaphylactique, choc anaphylactique
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	maux de tête
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquence indéterminée	bradycardie sinusale*
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	nausées
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Très fréquent	élévation des transaminases
<i>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	éruption cutanée
<i>Investigations</i>	
Très fréquent	Temps de prothrombine (TP) allongé
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Rare	réaction liée à la perfusion

*Signalée après la commercialisation, généralement normalisée dans les 4 jours qui suivent la dernière administration de remdesivir sans intervention supplémentaire

Description de certains effets indésirables particuliers

Élévation des transaminases

Dans les études chez des volontaires sains, les augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou des deux chez des sujets ayant reçu du remdesivir étaient de 1,25 à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (10 %) ou de 2,5 à 5 fois la LSN (4 %).

Dans les études cliniques portant sur des patients atteints de COVID-19, l'incidence d'une élévation des taux de transaminases était similaire chez les patients ayant reçu du remdesivir et chez ceux ayant reçu le placebo ou le traitement standard.

Temps de prothrombine allongé

Dans une étude clinique (NIAID ACTT-1) portant sur des patients atteints de COVID-19, l'incidence d'un TP allongé ou d'un INR augmenté (principalement inférieur à 2 fois la LSN) était plus élevée chez les sujets ayant reçu du remdesivir que ceux ayant reçu le placebo, aucune différence d'incidence n'ayant été observée pour les événements hémorragiques entre les deux groupes. Dans l'étude GS-US-540-9012, l'incidence des augmentations du temps de prothrombine ou de l'INR était similaire chez les patients traités par le remdesivir et chez ceux ayant reçu le placebo.

Patients présentant une insuffisance rénale

Dans l'étude GS-US-540-5912, 163 patients hospitalisés atteints de COVID-19 confirmé et d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance rénale chronique ou d'IRCT sous hémodialyse ont reçu du remdesivir pendant 5 jours maximum (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les données de sécurité collectées chez ces patients ont été comparables au profil de sécurité connu du remdesivir. Dans la même étude, l'incidence d'un allongement du temps de prothrombine ou d'une augmentation de l'INR était supérieure chez les patients traités par remdesivir par rapport à celle des patients recevant le placebo. En revanche, aucune différence n'a été observée dans l'incidence des événements hémorragiques entre les deux groupes (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi du remdesivir chez les enfants âgés de 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg atteints de COVID-19 repose sur les données d'une étude clinique en ouvert de phase 2/3 (Étude GS-US-540-5823) qui incluait 53 patients ayant reçu un traitement par remdesivir (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les essais cliniques sur le remdesivir menés chez des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le traitement d'un surdosage par remdesivir doit comporter des mesures générales de soutien comprenant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec remdesivir.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, code ATC : J05AB16

Mécanisme d'action

Le remdesivir est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénosine qui est métabolisée dans des cellules hôtes pour former le métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif. Le triphosphate de remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante SARS-CoV-2 aboutissant à une terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN virale au cours de la réplication. À titre de mécanisme supplémentaire, le triphosphate de remdesivir peut également inhiber la synthèse de l'ARN viral à la suite de son incorporation dans l'ARN viral matrice en raison de la translecture de la polymérase virale qui peut avoir lieu en présence de concentrations nucléotidiques plus élevées. Quand le nucléotide du remdesivir est présent dans la matrice de l'ARN viral, l'efficacité de l'incorporation du nucléotide naturel complémentaire est compromise, inhibant de ce fait la synthèse de l'ARN viral.

Activité antivirale

Le remdesivir a présenté une activité *in vitro* contre un isolat clinique du SARS-CoV-2 dans des cellules épithéliales bronchiques humaines avec une concentration efficace à 50 % (CE₅₀) de 9,9 nM après 48 heures de traitement. Le remdesivir a inhibé la réplication du SARS-CoV-2 dans les lignées cellulaires épithéliales pulmonaires humaines continues Calu-3 et A549-hACE2 avec des valeurs de la CE₅₀ de 280 nM après 72 heures de traitement et de 115 nM après 48 heures de traitement, respectivement. Les valeurs de la CE₅₀ du remdesivir par rapport au SARS-CoV-2 dans les cellules Vero étaient de 137 nM à 24 heures et de 750 nM à 48 heures après le traitement.

L'activité antivirale du remdesivir était antagonisée par le phosphate de chloroquine de façon dose-dépendante lorsque les deux médicaments étaient co-incubés à des concentrations cliniquement pertinentes dans des cellules HEP-2 infectées par le virus respiratoire syncytial (VRS). Des valeurs supérieures de CE₅₀ du remdesivir ont été observées à des concentrations croissantes de phosphate de chloroquine. L'augmentation des concentrations de phosphate de chloroquine a réduit la formation de triphosphate de remdesivir dans les cellules épithéliales bronchiques humaines A549-hACE2, HEP-2 et normales.

D'après les tests *in vitro*, le remdesivir a conservé une activité antivirale comparable (variation < 2,5 fois la valeur de la CE₅₀) contre les isolats cliniques des variants du SARS-CoV-2, notamment les variants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Gamma (P.1), Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526), Zêta (P.2) et Delta (B.1.617.2) par rapport aux isolats des lignées antérieures du SARS-CoV-2 (lignée A). De la même manière, pour les isolats cliniques du variant Omicron (notamment B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BQ.1.1 et XBB), le remdesivir a également conservé une activité antivirale (variation ≤ 1,1 fois la valeur de la CE₅₀) par rapport à l'isolat de la lignée A du SARS-CoV-2. L'activité antivirale du remdesivir contre les variants du SARS-CoV-2 est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Activité antivirale du remdesivir contre les isolats cliniques des variants du SARS-CoV-2

Lignée du SARS-CoV-2	Nomenclature de l'OMS	Substitutions clés	Remdesivir CE ₅₀ (nM)	Facteur de variation de la sensibilité	Variation de la sensibilité
A	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Alpha	P323L	192	1,58	Pas de variation ^a
B.1.351	Bêta	P323L	141	1,19	Pas de variation ^a
P.1	Gamma	P323L	97	0,82	Pas de variation ^a
B.1.617.2	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Pas de variation ^a
B.1.429	Epsilon	P323L	210	1,94	Pas de variation ^a
P.2	Zêta	P323L	151	1,17	Pas de variation ^a
B.1.526	Iota	P323L	258	2,33	Pas de variation ^a
B.1.617.1	Kappa	P323L	77	0,63	Pas de variation ^a
C.37	Lambda	P323L	175	1,37	Pas de variation ^a
B.1.1.529/BA.1	Omicron	P323L	44	0,45	Pas de variation ^a
BA.2		P323L	25	0,23	Pas de variation ^a

BA.2.12.1		P323L	33	0,20	Pas de variation ^a
BA.2.75		P323L, G671S	32	0,30	Pas de variation ^a
BA.4		P323L	25	0,15	Pas de variation ^a
BA.4.6		P323L	92	0,64	Pas de variation ^a
BA.5		P323L	106	0,66	Pas de variation ^a
BF.5		P323L	134	0,94	Pas de variation ^a
BQ.1.1		Y273H, P323L	90	1,12	Pas de variation ^a
XBB		P323L, G671S	86	1,07	Pas de variation ^a

a facteur de variation : < 2,5- n'est pas significatif. Aucun variant n'a montré de diminution de la sensibilité.

Résistance

En culture cellulaire

Les isolats du SARS-CoV-2 présentant une sensibilité plus faible au remdesivir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Dans une sélection par le GS-441524, le nucléoside parent du remdesivir, des groupes de virus exprimant les associations des substitutions d'acides aminés V166A, N198S, S759A, V792I, C799F et C799R dans l'ARN polymérase ARN-dépendante virale sont apparus, conférant des variations de la CE₅₀ de 2,7 à 10,4 fois. Une diminution de la sensibilité au remdesivir de 1,7 à 3,5 fois a été observée lorsqu'ils ont été individuellement introduits dans un virus recombinant de type sauvage par mutagenèse dirigée. Dans une deuxième sélection par le remdesivir utilisant un isolat du SARS-CoV-2 contenant la substitution P323L dans la polymérase virale, la substitution d'un seul acide aminé V166L est apparue. Les virus recombinants présentant les substitutions P323L seules ou l'association P323L+V166L ont montré des variations de la sensibilité au remdesivir de 1,3 et 1,5 fois, respectivement.

Le profil de résistance au remdesivir en culture cellulaire réalisé avec le virus de l'hépatite murine CoV de rongeur a identifié deux substitutions (F476L et V553L) dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante au niveau de résidus conservés dans tous les CoV qui ont conféré une sensibilité 5,6 fois plus faible au remdesivir. L'introduction des substitutions correspondantes (F480L et V557L) dans le SARS-CoV a entraîné une diminution de 6 fois la sensibilité au remdesivir en culture cellulaire et a atténué la pathogenèse du SARS-CoV dans un modèle de souris. L'introduction individuelle des substitutions correspondantes F480L et V557L dans le virus recombinant du SARS-CoV-2 ont chacune conféré une sensibilité 2 fois plus faible au remdesivir.

Dans les essais cliniques

Dans l'étude NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), parmi 61 patients pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, le taux de substitutions apparaissant dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante était similaire chez les patients traités par remdesivir et chez ceux recevant le placebo. Les substitutions présentes dans l'ARN polymérase ARN-dépendante précédemment identifiées dans des expériences de sélection de la résistance (V792I ou C799F) et associées à un faible facteur de variation de la sensibilité au remdesivir ($\leq 3,4$ fois) ont été observées chez 2 patients traités par remdesivir. Aucune autre substitution de l'ARN polymérase ARN-dépendante observée chez les patients traités par remdesivir n'a été associée à une résistance au remdesivir.

Dans l'étude GS-US-540-5773, parmi les 19 patients traités par le remdesivir pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, des substitutions dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante (nsp12) ont été observées chez 4 patients. Les substitutions T76I, A526V, A554V et C697F n'ont pas été associées à une résistance au remdesivir (variation de la sensibilité $\leq 1,45$ fois). L'effet de la substitution E665K sur la sensibilité au remdesivir n'a pas pu être déterminé en raison d'une absence de répllication.

Dans l'étude GS-US-540-9012, parmi 244 patients pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, le taux de substitutions apparaissant dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante était similaire chez les patients traités par remdesivir et chez ceux recevant le placebo. Chez un patient traité par remdesivir, une substitution présente dans l'ARN polymérase ARN-dépendante (A376V) est apparue et a été associée à une diminution de la sensibilité *in vitro* au remdesivir (de 12,6 fois). Aucune autre substitution dans l'ARN polymérase ARN-dépendante ni autre

protéine du complexe de réplication/transcription observée chez les patients traités par remdesivir n'a été associée à une résistance au remdesivir.

Dans l'étude GS-US-540-5912, parmi 60 patients pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, des substitutions dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante sont apparues chez 8 patients traités par remdesivir. Chez 4 patients traités par remdesivir, l'apparition des substitutions dans l'ARN polymérase ARN-dépendante (M794I, C799F ou E136V) était associée à une diminution de la sensibilité *in vitro* au remdesivir ($\leq 3,5$ fois). Aucune autre des substitutions détectées dans l'ARN polymérase ARN-dépendante chez les patients traités par remdesivir n'a été associée à une résistance au remdesivir.

Dans l'étude GS-US-540-5823, parmi les patients pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, des substitutions dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante (A656P et G670V) ont été observées chez un des 23 patients traités par remdesivir. Les substitutions observées n'ont pas été associées à une résistance au remdesivir.

Efficacité et sécurité cliniques

Essais cliniques chez les patients atteints de COVID-19

Étude NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo a évalué le remdesivir à la dose de 200 mg en une fois le premier jour suivi de 100 mg de remdesivir une fois par jour pendant 9 jours maximum (soit une durée maximale totale de 10 jours de traitement administré par voie intraveineuse) chez des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 montrant des signes d'atteinte des voies respiratoires inférieures. L'essai a inclus 1 062 patients hospitalisés : 159 patients (15 %) présentaient une maladie légère/modérée (15 % dans les deux groupes de traitement) et 903 patients (85 %) présentaient une maladie sévère (85 % dans les deux groupes de traitement). Une maladie légère/modérée était définie comme une SpO₂ > 94 % et une fréquence respiratoire < 24 respirations/min sans oxygénothérapie ; une maladie sévère était définie comme une SpO₂ \leq 94 % en air ambiant, une fréquence respiratoire \geq 24 respirations/min, et le besoin d'une oxygénothérapie ou d'une ventilation mécanique. Un total de 285 patients (26,8 %) (n = 131 ayant reçu du remdesivir) étaient sous ventilation mécanique/oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). Les patients ont été randomisés en deux groupes égaux (1:1), stratifiés selon la sévérité de la maladie à l'inclusion, pour recevoir le remdesivir (n = 541) ou un placebo (n = 521) en plus du traitement standard.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 59 ans et 36 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Soixante-quatre pour cent étaient de sexe masculin, 53 % étaient blancs, 21 % étaient noirs, 13 % étaient asiatiques. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (51 %), l'obésité (45 %) et le diabète de type 2 (31 %) ; la distribution des comorbidités était similaire entre les deux groupes de traitement.

Environ 38,4 % (208/541) des patients ont reçu un traitement de 10 jours par remdesivir.

Le critère clinique d'évaluation principal était le délai de rétablissement dans les 29 jours suivant la randomisation, défini par soit la sortie de l'hôpital (avec ou sans limitations de l'activité et avec ou sans besoins en oxygène à domicile) soit par la poursuite de l'hospitalisation mais sans qu'une oxygénothérapie ou des soins médicaux continus ne soient nécessaires. Le délai médian de rétablissement était de 10 jours dans le groupe remdesivir contre 15 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,29 ; [IC à 95 % 1,12 à 1,49], p < 0,001).

Aucune différence de délai de rétablissement n'a été observée dans la strate de patients atteints de maladie légère/modérée à l'inclusion (n = 159). Le délai médian de rétablissement était de 5 jours dans le groupe remdesivir et de 7 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,10 ; [IC à 95 % 0,8 à 1,53]) ; la probabilité d'amélioration selon l'échelle ordinale du groupe remdesivir au

Jour 15 par rapport au groupe placebo était comme suit : odds ratio, 1,2 [IC à 95 % 0,7 à 2,2, p = 0,562].

Parmi les patients atteints de maladie sévère à l'inclusion (n = 903), le délai médian de rétablissement était de 12 jours dans le groupe remdesivir contre 19 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,34 ; [IC à 95 % 1,14 à 1,58], p < 0,001) ; la probabilité d'amélioration selon l'échelle ordinale du groupe remdesivir au Jour 15 par rapport au groupe placebo était comme suit : odds ratio, 1,6 [IC à 95 % 1,3 à 2,0].

Dans l'ensemble, la probabilité d'amélioration selon l'échelle ordinale était plus élevée dans le groupe remdesivir au Jour 15 que dans le groupe placebo (odds ratio, 1,6 ; [IC à 95 % 1,3 à 1,9], p < 0,001).

La mortalité à 29 jours, dans la population globale, était de 11,6 % dans le groupe remdesivir contre 15,4 % dans le groupe placebo (hazard ratio, 0,73 ; [IC à 95 % 0,52 à 1,03] ; p = 0,07). Une analyse post-hoc de la mortalité à 29 jours selon une échelle ordinale est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résultats de la mortalité à 29 jours selon une échelle ordinale^a à l'inclusion : étude NIAID ACTT-1

	Score ordinal à l'inclusion			
	5		6	
	Nécessitant de l'oxygène à bas débit		Nécessitant de l'oxygène à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
Mortalité à 29 jours	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard ratio^b (IC à 95 %)	0,30 (0,14 ; 0,64)		1,02 (0,54 ; 1,91)	

a Il ne s'agit pas d'une analyse prédéfinie.

b Les hazard ratios des sous-groupes de score ordinal à l'inclusion proviennent de modèles de risques proportionnels de Cox non stratifiés.

Étude GS-US-540-5773 chez des patients atteints de COVID-19 sévère

Un essai clinique randomisé, en ouvert, multicentrique (étude 5773) chez des patients âgés d'au moins 12 ans présentant une infection à SARS-CoV-2 confirmée, une saturation en oxygène ≤ 94 % en air ambiant, et des signes radiologiques de pneumonie, a comparé 200 patients ayant reçu du remdesivir pendant 5 jours à 197 patients ayant reçu du remdesivir pendant 10 jours. Tous les patients ont reçu 200 mg de remdesivir le Jour 1 puis 100 mg une fois par jour les jours suivants en plus du traitement standard. Le critère d'évaluation principal était l'état clinique le Jour 14 évalué sur une échelle ordinale à 7 points allant de la sortie de l'hôpital à l'augmentation des niveaux d'oxygène et au besoin d'une assistance ventilatoire, jusqu'au décès.

La probabilité d'amélioration au Jour 14 pour les patients randomisés pour recevoir un traitement de 10 jours par remdesivir par rapport à un traitement de 5 jours était de 0,67 (odds ratio) ; [IC à 95 % 0,46 à 0,98]. À l'inclusion, des déséquilibres statistiquement significatifs dans l'état clinique ont été observés dans cette étude. Après ajustement pour tenir compte des différences entre les groupes à l'inclusion, la probabilité d'amélioration au Jour 14 était de 0,75 (odds ratio) ; [IC à 95 % 0,51 à 1,12]. Par ailleurs, il n'y avait aucune différence statistiquement significative de taux de rétablissement ou de taux de mortalité dans les groupes de 5 jours et de 10 jours après l'ajustement pour tenir compte des différences entre les groupes à l'inclusion. La mortalité à 28 jours toutes causes confondues était de 12 % contre 14 % respectivement dans les groupes de 5 jours et de 10 jours.

Étude GS-US-540-9012 chez des patients présentant une infection à COVID-19 confirmée à risque accru de progression de la maladie

Une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et multicentrique visait à évaluer le traitement par le remdesivir en ambulatoire chez 562 patients dont 8 adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une infection à COVID-19 confirmée et au moins un facteur de risque de progression de la maladie vers une hospitalisation. Les facteurs de risque de

progression de la maladie étaient : âge ≥ 60 ans, maladie pulmonaire chronique, hypertension, maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, diabète de type 2, obésité, immunodépression, maladie rénale chronique légère ou modérée, maladie hépatique chronique, cancer actif ou drépanocytose. Les patients vaccinés ont été exclus de l'étude.

Les patients traités par remdesivir ont reçu 200 mg le Jour 1 et 100 mg une fois par jour les jours suivants pour un total de 3 jours de traitement administré par voie intraveineuse. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, stratifiés selon la résidence dans un centre de soins spécialisés (oui/non), l'âge (< 60 contre ≥ 60 ans) et la région (États-Unis contre hors des États-Unis) pour recevoir le remdesivir (n = 279) ou le placebo (n = 283), plus le traitement standard.

À l'inclusion, l'âge moyen était de 50 ans (avec 30 % des patients âgés de 60 ans ou plus) ; 52 % étaient de sexe masculin, 80 % étaient blancs, 8 % étaient noirs, 2 % étaient asiatiques, 44 % étaient hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle médian était de 30,7 kg/m². Les comorbidités les plus fréquentes étaient le diabète de type 2 (62 %), l'obésité (56 %) et l'hypertension (48 %). La durée médiane des symptômes (Q1, Q3) avant le traitement était de 5 (3,6) jours ; la charge virale médiane était de 6,3 log₁₀ copies/ml à l'inclusion. Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient équitablement réparties entre les groupes de traitement remdesivir et placebo. L'analyse exploratoire post-hoc des échantillons de biomarqueurs facultatifs a montré que 14,8 % des patients étaient sérologiquement positifs à l'inclusion et que 37,7 % étaient sérologiquement négatifs (47,5 % n'ont pas consenti à la collecte facultative de biomarqueurs).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant été hospitalisés en raison de la COVID-19 (définie comme au moins 24 heures en soins intensifs) ou la mortalité à 28 jours toutes causes confondues. Des événements (hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité à 28 jours toutes causes confondues) sont survenus chez 2 (0,7 %) patients traités par remdesivir contre 15 (5,3 %) patients randomisés simultanément pour recevoir le placebo, démontrant une diminution de 87 % de l'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de la mortalité à 28 jours toutes causes confondues par rapport au placebo (hazard ratio, 0,134 [IC à 95 %, 0,031 à 0,586] ; p = 0,0076). La réduction du risque absolu était de 4,6 % (IC à 95 %, 1,8 % à 7,5 %). Aucun décès n'a été observé au Jour 28. Six des 17 événements d'hospitalisation sont survenus chez des participants dont le statut sérologique initial était connu (sérologiquement positifs : n = 0 dans le groupe remdesivir et n = 2 dans le groupe placebo ; sérologiquement négatifs : n = 2 dans le groupe remdesivir et n = 2 dans le groupe placebo). Onze des 17 événements d'hospitalisation sont survenus chez des participants dont le statut sérologique initial était inconnu dans le groupe placebo et aucun dans le groupe remdesivir. Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité dans les sous-groupes stratifiés selon le statut sérologique en raison du faible nombre de patients dont le statut sérologique était connu et des taux d'événements globalement faibles.

Étude GS-US-540-5912 chez des patients atteints de COVID-19 et présentant une insuffisance rénale

Une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (étude GS-US-540-5912) a évalué le traitement par remdesivir 200 mg une fois par jour pendant 1 jour, suivi de remdesivir 100 mg une fois par jour pendant 4 jours (soit un total de 5 jours maximum de traitement administré par voie intraveineuse) chez 243 patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 confirmé et présentant une insuffisance rénale. L'essai a inclus 90 patients (37 %) présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) (définie comme une augmentation de 50 % de la créatinine sérique au cours d'une période de 48 heures, qui a duré pendant ≥ 6 heures malgré la prise en charge médicale), 64 patients (26 %) atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) (DFGe < 30 ml/minute) et 89 patients (37 %) atteints d'IRCT (DFGe < 15 ml/minute) nécessitant une hémodialyse. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 :1, stratifiés par IRCT, besoin en oxygène à haut débit et région (États-Unis vs reste du monde) afin de recevoir le remdesivir (n = 163) ou le placebo (n = 80), en plus du traitement standard.

À l'inclusion, l'âge moyen était de 69 ans (62 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus) ; 57 % des patients étaient des hommes, 67 % étaient blancs, 26 % étaient noirs et 3 % étaient asiatiques. Les facteurs de risque initiaux les plus fréquents étaient l'hypertension (89 %), le diabète sucré (79 %) et les maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires (51 %) ; la distribution des facteurs de risque était

similaire entre les deux groupes de traitement. Un total de 45 patients (19 %) étaient sous oxygène à haut débit, 144 (59 %) étaient sous oxygène à bas débit et 54 (22 %) ne recevaient pas d'oxygénothérapie à l'inclusion ; aucun patient n'était sous ventilation mécanique invasive (VMI). Un total de 182 patients (75 %) n'étaient pas sous thérapie de remplacement rénal et 31 patients (13 %) avaient reçu un vaccin contre la COVID-19. L'étude a été clôturée prématurément en raison de problèmes de faisabilité ; sa puissance était insuffisante pour évaluer les critères d'évaluation de l'efficacité principaux (décès toutes causes confondues ou VMI au jour 29) et secondaires en raison des inclusions moins nombreuses que prévu.

Intervalle QT

Les données non cliniques et cliniques actuelles ne suggèrent pas de risque d'allongement de l'intervalle QT, mais celui-ci n'a pas été pleinement évalué chez l'Homme.

Population pédiatrique

L'étude GS-US-540-5823 est une étude en ouvert à un seul bras dans laquelle la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi du remdesivir ont été évaluées chez des patients pédiatriques atteints de COVID-19 âgés d'au moins 28 jours et pesant au moins 3 kg (n = 53). Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient secondaires et ont fait l'objet d'une analyse descriptive ; ils doivent donc être interprétés avec prudence. L'étude est en cours.

Les patients pesant ≥ 40 kg ont reçu 200 mg de remdesivir le jour 1, puis 100 mg de remdesivir une fois par jour les jours suivants (c.-à-d. la dose adulte) ; les patients pesant ≥ 3 kg à < 40 kg ont reçu 5 mg/kg de remdesivir le jour 1, puis 2,5 mg/kg de remdesivir une fois par jour les jours suivants. L'exposition moyenne (intervalle) au remdesivir était de 5 (1, 10) jours.

À l'inclusion, l'âge médian était de 7 ans (intervalle : 0,1 à 17 ans) ; 57 % étaient de sexe féminin ; le poids médian était de 24,6 kg (intervalle : 4 kg à 192 kg). Au total, 19 patients (37 %) étaient obèses (IMC pour l'âge $\geq 95^{\text{e}}$ percentile) ; 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) et 4 (80 %) patients des cohortes 1, 2, 3, 4 et 8 respectivement. Au total, 12 patients (23 %) étaient sous ventilation mécanique invasive (score de 2 dans une échelle ordinale à 7 points), 18 (34 %) étaient sous ventilation non invasive ou sous oxygène à haut débit (score de 3), 10 (19 %) étaient sous oxygène à bas débit (score de 4) et 13 (25 %) ne recevaient pas d'oxygénothérapie (score de 5), à l'inclusion. La durée médiane globale (Q1, Q3) entre l'apparition des premiers symptômes et le début du traitement par remdesivir était de 5 (3, 7) jours et celle entre le début d'hospitalisation et le début du traitement par remdesivir était de 1 (1, 3) jour, respectivement.

Dans la population globale de l'étude, la variation médiane (Q1, Q3) de l'état clinique (évalué sur une échelle ordinale à 7 points allant du décès [score de 1] à la sortie de l'hôpital [score de 7]), par rapport à l'inclusion, était de +2,0 (1,0, 4,0) points au jour 10. Parmi les patients dont le score ordinal était ≤ 5 points à l'inclusion, la proportion de ceux dont l'état clinique s'est amélioré de ≥ 2 points au jour 10 était de 75,0 % (39/52) ; le délai médian (Q1, Q3) de rétablissement était de 7 (5, 16) jours. Dans l'ensemble, 60 % des patients sont sortis de l'hôpital au jour 10. La plupart des patients (92 %, 49/53) ont reçu au moins un médicament concomitant autre que le remdesivir pour le traitement de la COVID-19, y compris des agents immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Trois patients sont décédés au cours de l'étude.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le remdesivir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du remdesivir ont été étudiées chez des volontaires sains et des patients atteints de COVID-19.

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du remdesivir et son principal métabolite circulant, le GS-441524, ont été évaluées chez des sujets sains adultes. Après l'administration intraveineuse du schéma posologique adulte de remdesivir, la concentration plasmatique maximale a été observée à la fin de la perfusion, quelle que soit la dose, et a ensuite diminué rapidement, la demi-vie étant d'environ 1 heure. Les concentrations plasmatiques maximales de GS-441524 ont été observées de 1,5 à 2,0 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes.

Distribution

Le remdesivir est lié à environ 93 % aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) avec une fraction libre allant de 6,4 % à 7,4 %. La liaison est indépendante de la concentration en médicament dans l'éventail allant de 1 à 10 µM, sans preuve d'une saturation de la liaison du remdesivir. Après l'administration d'une dose unique de 150 mg de [¹⁴C]-remdesivir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité ¹⁴C sanguine/plasmatique était d'environ 0,68 au bout de 15 minutes après le début de la perfusion, a augmenté par la suite pour atteindre un ratio de 1,0 au bout de 5 heures, indiquant une distribution différentielle du remdesivir et de ses métabolites dans le plasma ou les composants cellulaires du sang.

Biotransformation

Le remdesivir est largement métabolisé pour former (au niveau intracellulaire) l'analogue de nucléoside triphosphate GS-443902 pharmacologiquement actif. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse par les estérases, qui conduit à la formation du métabolite intermédiaire, GS-704277. Dans le foie, la carboxylestérase 1 et la cathepsine A sont les estérases responsables de 80 % et 10 % du métabolisme du remdesivir, respectivement. Le clivage de phosphoramidate suivi d'une phosphorylation forme le triphosphate actif, GS-443902. La déphosphorylation de tous les métabolites phosphorylés peut entraîner la formation du métabolite nucléosidique GS-441524 qui lui-même n'est pas re-phosphorylé efficacement. La décyanation du remdesivir et/ou de ses métabolites, suivie d'une conversion ultérieure médiée par le rhodanèse, génère un anion thiocyanate. Les niveaux de thiocyanate détectés à la suite de l'administration de 100 mg et de 200 mg de remdesivir se sont avérés significativement inférieurs aux niveaux endogènes dans le plasma humain.

Élimination

Après l'administration d'une dose IV unique de 150 mg de [¹⁴C]-remdesivir, le pourcentage total moyen de la dose retrouvée était de 92 %, soit environ 74 % et 18 % retrouvés dans l'urine et les matières fécales, respectivement. La majorité de la dose de remdesivir retrouvée dans l'urine était le GS-441524 (49 %), tandis que 10 % ont été retrouvés sous forme de remdesivir. Ces données indiquent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-441524. Les demi-vies terminales médianes du remdesivir et du GS-441524 étaient respectivement d'environ 1 heure et 27 heures.

Pharmacocinétique du remdesivir et des métabolites chez les adultes atteints de COVID-19

Les expositions pharmacocinétiques du remdesivir et de ses métabolites chez les adultes atteints de COVID-19 sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Paramètres PK à doses multiples^a du remdesivir et des métabolites (GS-441524 et GS-704277) après l'administration IV du remdesivir 100 mg chez les adultes atteints de COVID-19

Paramètres Moyenne ^b (IC à 95 %)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2 700 (2 440, 2 990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
ASC _{tau} (ng•h/ml)	1 710 (1 480, 1 980)	2 410 (2 250, 2 580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

IC = intervalle de confiance ; ND = non détectable (24 heures après la dose)

a. Estimations de la PK de population pour une perfusion IV de 30 minutes de remdesivir pendant 3 jours (Étude GS-US-540-9012, n = 147).

b. Estimations de la moyenne géométrique

Autres populations particulières

Sexe, origine ethnique et âge

Les différences pharmacocinétiques selon le sexe, l'origine ethnique et l'âge sur les expositions au remdesivir ont été évaluées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population. Le sexe et l'origine ethnique n'ont pas affecté la pharmacocinétique du remdesivir et de ses métabolites (GS-704277 et GS-441524). Les expositions pharmacocinétiques du métabolite GS-441524 ont augmenté de façon modeste chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 âgés de ≥ 60 ans, cependant aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients.

Grossesse

Dans l'étude CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), les expositions moyennes (ASC_{tau}, C_{max} et C_{tau}) au remdesivir et à ses métabolites (GS-441524 et GS-704277) étaient comparables chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'étaient pas enceintes.

Patients pédiatriques

Des modèles pharmacocinétiques de population pour le remdesivir et ses métabolites circulants (GS-704277 et GS-441524), développés à partir de données combinées d'études menées chez des sujets sains et chez des patients adultes et pédiatriques atteints de COVID-19, ont été utilisés pour prévoir les expositions pharmacocinétiques chez 50 patients pédiatriques âgés de ≥ 28 jours à < 18 ans et pesant ≥ 3 kg (étude GS-US-540-5823) (Tableau 10). Les expositions moyennes géométriques (ASC_{tau}, C_{max} et C_{tau}) pour ces patients aux doses administrées étaient plus élevées pour le remdesivir (44 % à 147 %), le GS-441524 (-21 % à 25 %) et le GS-704277 (7 % à 91 %) que celles des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19. Les augmentations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques^a Estimation des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du remdesivir, du GS-441524 et du GS-704277 chez des patients pédiatriques et adultes hospitalisés atteints de COVID-19

Paramètres Moyenne ^b	Patients pédiatriques					Patients adultes hospitalisés (N = 277)
	Cohorte 1	Cohorte 8	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	
	12 à < 18 ans et pesant ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 ans et pesant ≥ 40 kg (N = 5)	28 jours à < 18 ans et pesant 20 à < 40 kg (N = 12)	28 jours à < 18 ans et pesant 12 à < 20 kg (N = 11)	28 jours à < 18 ans et pesant 3 à < 12 kg (N = 10)	
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	3 910	3 920	5 680	5 530	4 900	2 650
ASC _{tau} (h•ng/ml)	2 470	2 280	3 500	3 910	2 930	1 590
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
ASC _{tau} (h•ng/ml)	3 460	2 640	2 870	2 400	2 770	3 060

Paramètres Moyenne ^b	Patients pédiatriques					Patients adultes hospitalisés (N = 277)
	Cohorte 1	Cohorte 8	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	
	12 à < 18 ans et pesant ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 ans et pesant ≥ 40 kg (N = 5)	28 jours à < 18 ans et pesant 20 à < 40 kg (N = 12)	28 jours à < 18 ans et pesant 12 à < 20 kg (N = 11)	28 jours à < 18 ans et pesant 3 à < 12 kg (N = 10)	
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
ASC _{tau} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Les paramètres PK ont été simulés en utilisant la modélisation de la pharmacocinétique de population (PopPK) avec une durée de 0,5 heure pour les perfusions de remdesivir.

b Estimations de la moyenne géométrique.

Les patients pédiatriques hospitalisés proviennent de l'étude GS-US-540-5823 ; les patients ont reçu 200 mg le jour 1, suivis de 100 mg de remdesivir une fois par jour les jours suivants (cohortes 1 et 8), ou 5 mg/kg le jour 1, suivis de 2,5 mg/kg de remdesivir une fois par jour les jours suivants (cohortes 2-4), pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 10 jours.

Les patients adultes hospitalisés proviennent de l'étude CO-US-540-5844 (une étude randomisée de phase 3 visant à évaluer la sécurité et l'activité antivirale du remdesivir chez des patients atteints de COVID-19 sévère) ; les patients ont reçu 200 mg le jour 1 suivis de 100 mg de remdesivir une fois par jour les jours suivants (durée totale du traitement de 10 jours).

Atteinte de la fonction rénale

La pharmacocinétique du remdesivir et de ses métabolites (GS-441524 et GS-704277) et de l'excipient sulfobutyle éther β-cyclodextrine de sodium (SBECD) a été évaluée chez des sujets sains, des sujets ayant une atteinte de la fonction rénale légère (DFGe de 60-89 ml/minute), modérée (DFGe de 30-59 ml/minute), sévère (DFGe de 15-29 ml/minute) ou des sujets présentant une IRCT (DFGe < 15 ml/minute) sous hémodialyse ou non après une dose unique maximale de 100 mg de remdesivir (Tableau 11) ; et dans une étude de phase 3 chez des patients atteints de COVID-19 et présentant une fonction rénale fortement diminuée (DFGe < 30 ml/minute) recevant 200 mg de remdesivir au Jour 1, puis 100 mg entre le Jour 2 et le Jour 5 (Tableau 12).

Les expositions pharmacocinétiques du remdesivir n'ont pas été modifiées par la fonction rénale ou le moment d'administration du remdesivir aux alentours de la dialyse. Les expositions du GS-704277, du GS-441524 et du SBECD étaient jusqu'à 2,8 fois, 7,9 fois et 26 fois supérieures, respectivement, chez ceux présentant une atteinte de la fonction rénale par rapport à ceux dont la fonction rénale était normale, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif d'après les données de sécurité limitées disponibles. Aucune adaptation posologique du remdesivir n'est nécessaire pour les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, y compris ceux sous dialyse.

Tableau 11 : Comparaison statistique des paramètres pharmacocinétiques après une dose unique^a de remdesivir et des métabolites (GS-441524 et GS-704277) entre des sujets adultes présentant une diminution de la fonction rénale^b (atteinte de la fonction rénale légère, modérée, sévère et IRCT) et des sujets adultes^a dont la fonction rénale est normale

Rapport des MMCG ^c (IC à 90 %)	60-89 ml par minute N = 10	30-59 ml par minute N = 10	15-29 ml par minute N = 10	< 15 ml par minute		
				Avant l'hémodialyse N = 6	Après l'hémodialyse N = 6	Sans 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)
ASC _{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)

Rapport des MMCG ^c (IC à 90 %)	60-89 ml par minute N = 10	30-59 ml par minute N = 10	15-29 ml par minute N = 10	< 15 ml par minute		
				Avant l'hémodialyse N = 6	Après l'hémodialyse N = 6	Sans dialyse N = 3
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	107 (90 ; 126)	144 (113 ; 185)	168 (128 ; 220)	227 (172 ; 299)	307 (221 ; 426)	300 (263 ; 342)
ASC _{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)
ASC _{inf} (h•ng/ml)	139 (113 ; 171)	201 (148 ; 273)	178 (127 ; 249)	218 (161 ; 295)	206 (142 ; 297)	281 (179 ; 443)

IC = intervalle de confiance ; MMCG = moyenne des moindres carrés géométriques

- a Les expositions ont été estimées à l'aide d'une analyse non compartimentale d'une étude de phase I dédiée à l'atteinte de la fonction rénale, GS-US-540-9015 ; des doses uniques de 100 mg maximum ont été administrées ; chaque sujet présentant une atteinte de la fonction rénale était apparié à un sujet adulte inclus avec une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²), de même sexe et d'indice de masse corporelle (IMC (± 20 %) et d'âge (± 10 ans) similaires). Les sujets ayant une fonction rénale diminuée et les sujets adultes appariés ayant une fonction rénale normale ont reçu la même dose de remdesivir
- b Le DFGe a été calculé à l'aide de l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et rapporté en ml/min/1,73 m²
- c Rapport calculé pour la comparaison des paramètres PK des sujets tests (sujets ayant une fonction rénale diminuée) par rapport aux sujets de référence (sujets ayant une fonction rénale normale)
- d ASC_{0-72h} pour les sujets sous hémodialyse

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques^a du remdesivir et des métabolites (GS-441524 et GS-704277) après une administration IV du remdesivir (200 mg au Jour 1, puis 100 mg par jour aux Jours 2 à 5) à des adultes atteints de COVID-19 et ayant une fonction rénale fortement diminuée (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²)

Paramètre Moyenne ^b (percentile, 5 ^e , 95 ^e)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	3 850 (1 530 ; 8720)	703 (343 ; 1 250)	378 (127 ; 959)
ASC _{tau} (h•ng/ml)	2 950 (1 390 ; 8 370)	15 400 (7 220 ; 27 900)	1 540 (767 ; 3 880)

a Estimations de la PK de population pour une perfusion IV de 30 minutes de remdesivir pendant 5 jours (étude GS-US-540-5912, n = 90).

b Estimations des moyennes géométriques.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du remdesivir et de ses métabolites (GS-441524 et GS-704277) a été évaluée chez des sujets sains et chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) après une dose unique de 100 mg de remdesivir. Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les expositions moyennes (ASC_{inf}, C_{max}) du remdesivir et du GS-704277 étaient comparables en cas d'insuffisance hépatique modérée et jusqu'à 2,4 fois plus élevées en cas d'insuffisance hépatique sévère ; cependant, l'augmentation n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Hospitalisation

Les expositions pharmacocinétiques au remdesivir chez les patients hospitalisés atteints de pneumonie COVID-19 sévère étaient généralement comprises dans l'intervalle des expositions chez les patients non hospitalisés. Les taux des métabolites GS-704277 et GS-441524 ont augmenté de façon modeste.

Interactions

Le remdesivir a inhibé le CYP3A4 *in vitro* (voir rubrique 4.5). À des concentrations physiologiquement pertinentes (état d'équilibre), le remdesivir ou ses métabolites GS-441524 et GS-704277 n'ont pas inhibé les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 *in vitro*. Le remdesivir n'est pas un inhibiteur dépendant du temps des enzymes du CYP450 *in vitro*.

Le remdesivir a induit le CYP1A2 et potentiellement le CYP3A4, mais pas le CYP2B6 *in vitro* (voir rubrique 4.5).

Les données *in vitro* ne révèlent pas d'inhibition cliniquement pertinente d'UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 par le remdesivir ou ses métabolites GS-441524 et GS-704277. Le remdesivir, contrairement à ses métabolites, a inhibé UGT1A1 *in vitro*.

Pour le GS-441524 et le GS-704277, la seule enzyme pour laquelle un métabolisme a pu être détecté était UGT1A3.

Le remdesivir a inhibé OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* (voir rubrique 4.5). À des concentrations physiologiquement pertinentes, le remdesivir et ses métabolites n'ont pas inhibé les P-gp et BCRP *in vitro*.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

Après administration intraveineuse (bolus lent) du remdesivir chez les singes rhésus et les rats, une toxicité rénale sévère s'est produite après des durées de traitement courtes. Chez des singes rhésus mâles traités à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour pendant 7 jours, cette administration a entraîné, à toutes les doses, une augmentation de l'azote uréique moyen et de la créatinine moyenne, une atrophie des tubules rénaux, une basophilie et des cylindres, ainsi que le décès non prévu d'un animal à la dose de 20 mg/kg/jour. Chez des rats, des doses > 3 mg/kg/jour pendant 4 semaines maximum ont entraîné des résultats suggérant des lésions rénales et/ou un trouble de la fonction rénale. Les expositions systémiques (ASC) du principal métabolite circulant du remdesivir (GS-441524) correspondaient à 0,1 fois (chez les singes, à une dose de 5 mg/kg/jour) et 0,3 fois (chez les rats, à une dose de 3 mg/kg/jour) l'exposition chez les humains suite à l'administration par voie intraveineuse à la dose humaine recommandée (DHR).

Carcinogénèse

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène du remdesivir.

Mutagenèse

Le remdesivir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests, y compris un test sur la mutagenicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micronoyau de rat.

Toxicité sur la reproduction

Chez la rate, une diminution du nombre de corps lutéaux, du nombre de sites d'implantation et des embryons viables a été observée lorsque le remdesivir a été administré par voie intraveineuse chaque jour à une dose systématiquement toxique (10 mg/kg/jour) 14 jours avant l'accouplement et pendant la

conception ; les expositions du principal métabolite circulant (GS-441524) correspondaient à 1,3 fois l'exposition chez les humains à la DHR. Aucun effet n'a été observé sur les performances de reproduction des femelles (accouplement, fertilité et conception) à cette dose.

Chez le rat et le lapin, le remdesivir n'a montré aucun effet délétère sur le développement embryofœtal lorsqu'il a été administré à des animaux en gestation à des expositions systémiques (ASC) du principal métabolite circulant de remdesivir (GS-441524) qui correspondaient jusqu'à 4 fois à l'exposition chez l'humain à la DHR.

Chez le rat, aucun effet délétère n'a été observé sur le développement pré- et post-natal à des expositions systémiques (ASC) du principal métabolite circulant de remdesivir (GS-441524) qui étaient similaires à l'exposition chez l'humain à la DHR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) (E507)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) (E524)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou administré simultanément avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion dédiée à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

4 ans

Solution reconstituée et diluée pour perfusion

Conserver la solution diluée pour perfusion de remdesivir jusqu'à 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C ou 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I, une fermeture en élastomère et un couvercle en aluminium avec un capuchon amovible.

Présentation : 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparer la solution pour perfusion dans des conditions aseptiques et le jour même de l'administration. Avant l'administration, le remdesivir doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de décoloration chaque fois que la solution et le récipient le permettent. Si l'une ou l'autre de ces conditions est observée, la solution doit être jetée et une nouvelle solution doit être préparée.

Le remdesivir doit être reconstitué avec 19 ml d'eau stérile pour préparations injectables et dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) avant d'être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 à 120 minutes.

Préparation de la solution pour perfusion de remdesivir

Reconstitution

Extraire de son lieu de conservation le nombre requis de flacon(s) à usage unique. Pour chaque flacon :

- À l'aide d'une seringue et d'une aiguille de taille adéquate pour chaque flacon, reconstituer de façon aseptique la poudre pour solution à diluer pour perfusion de remdesivir en ajoutant 19 ml d'eau stérile pour préparations injectables, et insérer l'aiguille au centre du bouchon du flacon.
 - Jeter le flacon si un vide n'aspire pas l'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon.
- Utiliser uniquement de l'**eau pour préparations injectables stérile** pour reconstituer la poudre de remdesivir.
- Agiter immédiatement le flacon pendant 30 secondes.
- Laisser reposer le contenu du flacon pendant 2 à 3 minutes. Une solution claire doit en résulter.
- Si le contenu du flacon n'est pas complètement dissous, agiter de nouveau le flacon pendant 30 secondes et laisser reposer le contenu pendant 2 à 3 minutes. Répéter cette procédure si nécessaire jusqu'à ce que le contenu du flacon soit complètement dissous.
- Inspecter le flacon pour vérifier l'absence de défauts dans la fermeture du récipient et l'absence de particules dans la solution.
- Diluer immédiatement après la reconstitution.

Dilution

Des précautions doivent être prises afin d'éviter toute contamination microbienne accidentelle. Comme ce produit ne contient aucun agent de conservation ou bactériostatique, une technique aseptique doit être utilisée pour la préparation de la solution parentérale finale. Il est recommandé d'administrer les médicaments immédiatement après leur préparation, dans la mesure du possible.

Adultes et patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)

- À l'aide du Tableau 13, déterminer le volume de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à prélever de la poche de perfusion.

Tableau 13 : Instructions de dilution recommandées — remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion reconstitué

Dose de remdesivir	Volume de la poche de perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à utiliser	Volume à prélever de la poche de perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et à jeter	Volume requis de remdesivir reconstitué
200 mg (2 flacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

REMARQUE : Le volume de 100 ml doit être réservé aux patients qui ont des restrictions sévères des apports liquidiens, par ex. souffrant de SDRA ou d'insuffisance rénale.

- À l'aide d'une seringue et d'une aiguille de taille adéquate, prélever le volume de chlorure de sodium 9 mg/ml requis de la poche et le jeter, conformément au Tableau 13.
- À l'aide d'une seringue de taille adéquate, prélever le volume de remdesivir reconstitué requis, conformément au Tableau 13. Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon de remdesivir.
- Transférer le volume de remdesivir reconstitué requis dans la poche de perfusion sélectionnée.
- Retourner doucement la poche 20 fois pour mélanger la solution dans la poche. Ne pas agiter.

- La solution préparée est stable pendant 24 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Patients pédiatriques (âgés d'au moins 4 semaines et pesant 3 kg à moins de 40 kg)

- Diluer davantage la solution à diluer de remdesivir de 100 mg/20 ml (5 mg/ml) jusqu'à obtenir une concentration fixe de 1,25 mg/ml en utilisant du chlorure de sodium à 0,9 %.
- Le volume total requis pour la perfusion de la solution de remdesivir à 1,25 mg/ml est calculé à partir des schémas posologiques pédiatriques basés sur le poids, soit 5 mg/kg pour la dose de charge et 2,5 mg/kg pour chaque dose d'entretien.
- De petites poches de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (par exemple 25, 50 ou 100 ml) ou une seringue de taille adéquate doivent être utilisées pour la posologie pédiatrique. La dose recommandée est administrée par perfusion IV dans un volume total dépendant de la dose pour obtenir la concentration cible de remdesivir de 1,25 mg/ml.
- Une seringue peut être utilisée pour l'administration de volumes < 50 ml.

Une fois la perfusion terminée, rincer avec au moins 30 ml de chlorure de sodium 9 mg/ml.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1459/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 juillet 2020

Date du dernier renouvellement : 12 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DU FLACON (POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Veklury 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
remdesivir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de remdesivir (5 mg/ml après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1459/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

Code QR à inclure www.veklury.eu

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON (POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Veklury 100 mg poudre pour solution à diluer
remdesivir
Administration par voie IV après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mg/ml après reconstitution

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Veklury 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion remdesivir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Si Veklury a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations figurant dans cette notice s'adressent à votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Veklury et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Veklury
3. Comment Veklury vous est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Veklury
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Veklury et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Veklury est le remdesivir. Il s'agit d'un médicament antiviral utilisé pour traiter la COVID-19.

La COVID-19 est causée par un virus appelé un coronavirus. Veklury empêche le virus présent dans les cellules de se multiplier, ce qui empêche le virus de se multiplier dans l'organisme. Cela peut aider votre corps à vaincre l'infection par le virus, et peut vous aider à vous rétablir plus rapidement.

Veklury sera administré pour le traitement de la COVID-19 chez :

- les adultes et les enfants (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) souffrant d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie pour les aider à respirer, mais n'étant pas sous ventilation artificielle (dans laquelle des moyens mécaniques sont utilisés pour assister ou remplacer la respiration spontanée au début du traitement).
- les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg) ne nécessitant pas une oxygénothérapie pour les aider à respirer et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Veklury

Vous ne recevrez jamais Veklury :

- **si vous êtes allergique** au remdesivir, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

→ **Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère dès que possible**, si cela s'applique à vous.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de commencer un traitement par Veklury :

- **si vous souffrez de problèmes aux reins.** Votre médecin pourra vous surveiller si vous avez des problèmes aux reins afin d'assurer votre sécurité.
- **si vous êtes immunodéprimé(e).** Il est possible que vous fassiez l'objet d'une surveillance plus étroite de la part de votre médecin pour s'assurer que le traitement fonctionne si votre système immunitaire ne fonctionne pas correctement.

Réactions après la perfusion

Veklury peut provoquer des réactions allergiques pendant et après la perfusion, y compris des réactions anaphylactiques (des réactions allergiques soudaines mettant en jeu le pronostic vital). Les réactions allergiques ont été rarement observées. Pour les réactions anaphylactiques, la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles. Les symptômes peuvent comprendre :

- Modifications de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque
- Faible taux d'oxygène dans le sang
- Température élevée
- Essoufflement, respiration sifflante
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème)
- Éruption cutanée
- Envie de vomir (nausées)
- Vomissement
- Transpiration
- Frissonnements.

→ **Informez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement** si vous remarquez l'un ou l'autre de ces effets.

Analyses de sang avant et pendant le traitement

Si Veklury vous est prescrit, il se peut que vous fassiez des analyses de sang avant que le traitement ne soit instauré. Il se peut que les patients traités par Veklury fassent des analyses de sang pendant leur traitement selon une fréquence déterminée par leur professionnel de santé. Ces analyses ont pour but de détecter l'apparition de problèmes aux reins.

Enfants et adolescents

Veklury ne doit pas être administré aux enfants de moins de 4 semaines ou aux enfants pesant moins de 3 kg. On ne dispose pas de suffisamment d'informations pour l'administrer chez ces enfants.

Autres médicaments et Veklury

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Ne prenez pas de chloroquine ou d'hydroxychloroquine en même temps que le Veklury.

→ **Informez votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments.**

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous êtes enceinte ou pourriez être enceinte. On ne dispose pas de suffisamment d'informations pour avoir la certitude que l'utilisation de Veklury est sans danger pendant le premier trimestre de grossesse. Veklury ne doit être administré que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître. **Discutez avec votre médecin de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Veklury.**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous allaitez. Veklury est excrété en très petites quantités dans le lait maternel humain. En raison des données limitées sur son utilisation pendant

l'allaitement, la décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Veklury doit faire l'objet d'une discussion approfondie avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Veklury ne devrait avoir aucun effet sur votre aptitude à conduire.

Veklury contient une cyclodextrine

Ce médicament contient 3 g de sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium dans chaque dose de 100 mg de Veklury (6 g dans la dose initiale). Ce composant est un *émulsifiant de la cyclodextrine* qui aide le médicament à se disperser dans l'organisme.

Veklury contient du sodium

Ce médicament contient 212 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose de 100 mg. Cela équivaut à 10,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Veklury vous est administré

Veklury vous sera administré par un(e) infirmier/ère ou un médecin, en goutte à goutte par voie veineuse (*perfusion intraveineuse*), sur une durée de 30 à 120 minutes, une fois par jour. Vous ferez l'objet d'une surveillance étroite pendant votre traitement.

Dose recommandée chez les adultes et les enfants

	Adultes	Enfants (pesant au moins 40 kg)	Enfants âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Jour 1 (dose initiale unique)	200 mg	200 mg	5 mg par kg de poids corporel
Jour 2 et jours suivants (une fois par jour)	100 mg	100 mg	2,5 mg par kg de poids corporel

Combien de temps dure le traitement

	Adultes	Enfants (pesant au moins 40 kg)	Enfants âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Patients atteints d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie	Chaque jour pendant au moins 5 jours . Peut être prolongé à un total de 10 jours	Chaque jour pendant au moins 5 jours . Peut être prolongé à un total de 10 jours	Chaque jour pendant une durée maximale totale de 10 jours
Patients ne nécessitant pas une oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19	Non applicable

Consultez les *Instructions destinées aux professionnels de santé* qui fournissent des détails sur la façon dont la perfusion de VEKLURY est administrée.

Si vous recevez plus ou moins de Veklury que vous n'auriez dû

Veklury étant uniquement administré par un professionnel de santé, il est peu probable que vous en receviez trop ou pas assez. Si vous avez reçu une dose supplémentaire, ou si une dose a été oubliée, **informez immédiatement votre infirmier/ère ou médecin.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves ou le devenir :

Rare

(pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

Réactions allergiques pendant et après la perfusion. Les symptômes peuvent comprendre :

- Modifications de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque
- Faible taux d'oxygène dans le sang
- Température élevée
- Difficulté respiratoire, sifflement
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème)
- Éruption cutanée
- Envie de vomir (nausées)
- Vomissement
- Transpiration
- Frissonnements

Fréquence indéterminée

(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions anaphylactiques, choc anaphylactique (réactions allergiques soudaines mettant en jeu le pronostic vital)

Les symptômes sont les mêmes que ceux des réactions allergiques. Toutefois la réaction est plus grave et nécessite des soins médicaux immédiats.

- Bradycardie sinusale (cœur battant plus lentement que la normale).

→ **Informez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement** si vous remarquez l'un ou l'autre de ces effets.

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents

(pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Les analyses de sang peuvent montrer une élévation des enzymes du foie, appelées *transaminases*.
- Les analyses de sang peuvent montrer que votre sang prend plus de temps pour coaguler

Effets indésirables fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Maux de tête
- Envie de vomir (nausées)
- Éruption cutanée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Veklury

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- **Avant utilisation**, ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- **Une fois reconstitué**, Veklury doit être dilué immédiatement.
- **Une fois dilué**, Veklury doit être utilisé immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 24 heures à des températures inférieures à 25 °C, ou pendant 48 heures maximum dans un réfrigérateur. Ne pas laisser plus de 48 heures s'écouler entre la dilution et l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Veklury

- **La substance active est le remdesivir. Chaque flacon contient 100 mg.**
- **Les autres composants** sont : sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Comment se présente Veklury et contenu de l'emballage extérieur

Veklury 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est une poudre de couleur blanche, blanc cassé à jaune, à reconstituer, puis à diluer dans une solution de chlorure de sodium avant administration par perfusion intraveineuse. Il est fourni dans un flacon de verre transparent à usage unique.

Veklury est disponible dans des emballages contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

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

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malte

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Scannez le code ci-dessous avec un appareil mobile pour obtenir **ces informations dans différentes langues.**

Code QR à inclure www.veklury.eu

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :
Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit.

Instructions destinées aux professionnels de santé

Veklury 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion remdesivir

Chaque flacon à usage unique contient 100 mg de remdesivir sous forme de poudre de couleur blanche, blanc cassé à jaune pour reconstitution et dilution.

Résumé du traitement

Veklury est utilisé pour le traitement de la COVID-19 chez :

- les adultes et les patients pédiatriques (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) atteints de pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie (oxygénothérapie à bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement).
- les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

Veklury doit être administré par perfusion intraveineuse dans un volume total de 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % sur une durée de 30 à 120 minutes.

Tableau 1 : Dose recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques

	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)	Patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Jour 1 (dose de charge unique)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Jour 2 et jours suivants (une fois par jour)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tableau 2 : Durée du traitement

	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)	Patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Patients atteints d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie	Chaque jour pendant au moins 5 jours, sans dépasser 10 jours	Chaque jour pendant au moins 5 jours, sans dépasser 10 jours	Chaque jour pendant une durée maximale totale de 10 jours
Patients ne nécessitant pas une oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.	Non applicable

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables, puis diluée avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) dans des conditions aseptiques. Administrer la solution diluée immédiatement.

Selon l'appréciation clinique, la fonction rénale des patients doit être déterminée avant l'instauration du traitement par remdesivir et pendant le traitement.

Surveiller le patient afin de détecter l'apparition d'effets indésirables pendant et après la perfusion. Voir ci-dessous les informations concernant la déclaration des effets indésirables.

Reconstituer la poudre

Pour chaque flacon à usage unique, la poudre doit être reconstituée puis diluée dans des conditions aseptiques.

- À l'aide d'une seringue de taille adéquate et d'une aiguille pour chaque flacon, ajouter 19 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon, et insérer l'aiguille au centre du bouchon du flacon. Il en résulte une solution de 5 mg/ml de remdesivir.
 - Jeter le flacon si un vide n'aspire pas l'eau stérile dans le flacon.
- Utiliser uniquement de l'eau stérile pour préparations injectables pour reconstituer la poudre de remdesivir.
- Agiter immédiatement le flacon pendant 30 secondes.
- Laisser reposer le contenu du flacon pendant 2 à 3 minutes. Une solution claire doit en résulter.
- Si le contenu du flacon n'est pas complètement dissous, agiter de nouveau le flacon pendant 30 secondes et laisser reposer le contenu pendant 2 à 3 minutes. Répéter cette procédure si nécessaire jusqu'à ce que le contenu du flacon soit complètement dissous.
- Inspecter le flacon pour vérifier l'absence de défauts dans la fermeture du récipient.
- La solution ne doit être utilisée que si elle est claire et exempte de particules.
- Diluer immédiatement après la reconstitution.

Diluer la solution à diluer avec une solution de chlorure de sodium

La solution reconstituée Veklury doit être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) dans des conditions aseptiques.

Instructions de dilution pour les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg

À l'aide du Tableau 3, déterminer le volume de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à prélever de la poche de perfusion.

Tableau 3 : Instructions de dilution

Dose	Taille de la poche de perfusion à utiliser	Volume de solution de chlorure de sodium à prélever de la poche de perfusion et à jeter	Volume de Veklury reconstitué
200 mg (2 flacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flacon)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

Remarque : La perfusion de 100 ml doit être réservée aux patients qui ont des restrictions sévères des apports liquidiens.

- À l'aide d'une seringue et d'une aiguille de taille adéquate, prélever le volume de solution de chlorure de sodium requis de la poche de perfusion et le jeter. Voir Tableau 3.
- À l'aide d'une seringue de taille adéquate, prélever le volume de solution reconstituée Veklury requis dans le flacon. Voir Tableau 3.
- Transférer la solution reconstituée Veklury dans la poche de perfusion.
- Retourner doucement la poche 20 fois pour mélanger la solution dans la poche. Ne pas agiter.
- Administrer immédiatement la solution diluée, ou dès que possible après sa préparation. La solution diluée est stable pendant 24 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Instructions de dilution pour les patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg

- Diluer davantage la solution à diluer de remdesivir de 100 mg/20 ml (5 mg/ml) jusqu'à obtenir une concentration fixe de 1,25 mg/ml en utilisant du chlorure de sodium à 0,9 %.
- Le volume total requis pour la perfusion de la solution de remdesivir à 1,25 mg/ml est calculé à partir des schémas posologiques pédiatriques basés sur le poids, soit 5 mg/kg pour la dose de charge et 2,5 mg/kg pour chaque dose d'entretien.
- De petites poches de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (par exemple 25, 50 ou 100 ml) ou une seringue de taille adéquate doivent être utilisées pour la posologie pédiatrique. La dose recommandée est administrée par perfusion IV dans un volume total dépendant de la dose pour obtenir la concentration cible de remdesivir de 1,25 mg/ml.
- Une seringue peut être utilisée pour l'administration de volumes < 50 ml.

Administrer la perfusion

- À utiliser dans les situations dans lesquelles il est possible de traiter les réactions d'hypersensibilité sévères, notamment l'anaphylaxie.
- Administrer la solution diluée sur une durée de 30 à 120 minutes au débit de perfusion décrit dans le Tableau 4 ou le Tableau 5.
- Une fois la perfusion terminée, rincer avec au moins 30 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).
- La solution diluée ne doit pas être administrée simultanément avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion intraveineuse. La compatibilité de Veklury avec des solutions IV et des médicaments autres que le chlorure de sodium n'est pas connue.

Tableau 4 : Débit de perfusion chez les adultes et les patients pédiatriques pesant 40 kg ou plus

Volume de la poche de perfusion	Durée de perfusion	Débit de perfusion
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

Tableau 5 : Débit de perfusion chez les patients pédiatriques d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg

Volume de la poche de perfusion	Durée de perfusion	Débit de perfusion ^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 Le débit de perfusion peut être ajusté en fonction du volume total à perfuser.

Surveiller et déclarer les effets secondaires

- Surveiller le patient afin de détecter l'apparition d'effets indésirables pendant et après la perfusion selon la pratique médicale locale. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

Conserver Veklury en toute sécurité

- **Avant utilisation**, ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon/l'emballage après les lettres EXP.
- La poudre de Veklury est de couleur blanche à blanc cassé à jaune. La couleur n'a aucune incidence sur la stabilité du produit.
- **Une fois reconstitué**, Veklury doit être dilué immédiatement.
- **Une fois dilué**, Veklury doit être administré immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 24 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C), ou jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas laisser plus de 48 heures s'écouler entre la dilution et l'administration.

Ne pas réutiliser ou conserver de la poudre, de la solution reconstituée ou diluée de Veklury non utilisée.

Information dans d'autres langues

- Scannez le code ci-dessous avec un appareil mobile pour obtenir les informations dans différentes langues.

Code QR à inclure www.veklury.eu

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .