

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 solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de remdesivir.

Chaque ml de solution à diluer contient 5 mg de remdesivir.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient 6 g de sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution concentrée stérile)

Solution à diluer à base aqueuse, limpide, incolore 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 adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de remdesivir est réservée aux établissements de soins de santé dans lesquels les patients peuvent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie recommandée de remdesivir chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de :

- Jour 1 – une dose de charge unique de 200 mg de remdesivir administrés par perfusion intraveineuse
- Jour 2 et suivants – 100 mg administrés une fois par jour par perfusion intraveineuse

La durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

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

La pharmacocinétique du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les patients avec un DFG_e ≥ 30 ml/min ont reçu du remdesivir pour le traitement de la COVID-19 sans aucune adaptation de la posologie. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFG_e < 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. On ignore si une adaptation posologique est appropriée chez les insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du remdesivir chez les enfants âgés de moins de 12 ans et pesant < 40 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse.

Le remdesivir est administré par perfusion intraveineuse après dilution.

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

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

Tableau 1 : Débit de perfusion recommandé — pour le remdesivir solution à diluer pour perfusion après dilution

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

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. Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, arrêter immédiatement l'administration du remdesivir et initier un traitement approprié.

Élévations des transaminases

Des élévations des transaminases ont été observées dans les essais cliniques portant sur le remdesivir, y compris chez des volontaires sains et des patients atteints de COVID-19. La fonction hépatique doit être déterminée chez tous les patients avant de débiter le remdesivir et faire l'objet d'une surveillance

pendant le traitement selon l'appréciation clinique. Aucune étude clinique portant sur le remdesivir n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le remdesivir doit uniquement être utilisé si le bénéfice possible l'emporte sur le risque potentiel.

- Le remdesivir ne doit pas être instauré chez les patients ayant un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale.
- Le remdesivir doit être arrêté chez les patients qui développent :
 - Un taux d'ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement par remdesivir. Il peut être réinstauré lorsque le taux d'ALAT est < 5 fois la limite supérieure de la normale.
 - OU
 - Une élévation du taux d'ALAT accompagnée de signes ou de symptômes d'inflammation du foie ou d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines ou du rapport international normalisé (INR) (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Dans des études animales menées chez le rat et le singe, une toxicité rénale sévère a été observée (voir rubrique 5.3). Le mécanisme de cette toxicité rénale et son impact en clinique ne sont pas clairement déterminés à ce jour.

Le DFGe doit être déterminé chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par remdesivir et pendant le traitement selon l'appréciation clinique. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min.

Excipients

Le remdesivir contient du sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, qui est éliminé par voie rénale et s'accumule chez les patients ayant une fonction rénale diminuée, ce qui peut potentiellement nuire à la fonction rénale. Par conséquent, le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 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, 5.1).

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

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée avec le remdesivir. Le risque global d'interactions n'est actuellement pas connu ; les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant les jours d'administration du remdesivir. 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.

Effets des autres médicaments sur le remdesivir

In vitro, le remdesivir est un substrat des estérases dans le plasma et les tissus, des enzymes métabolisant les médicaments CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4, et est un substrat des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et des transporteurs de glycoprotéines P (P-gp).

L'interaction potentielle du remdesivir avec les inhibiteurs/inducteurs de la voie hydrolytique (estérase) ou des CYP2C8, 2D6 ou 3A4 n'a pas été étudiée. Le risque d'une interaction cliniquement pertinente n'est pas connu. Des inhibiteurs puissants peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au

remdesivir. L'utilisation d'inducteurs puissants (par ex. la rifampicine) pourrait diminuer les concentrations plasmatiques du remdesivir et n'est pas recommandée.

La dexaméthasone est signalée comme étant un inducteur modéré du CYP3A et de la P-gp. L'induction est dépendante de la dose et survient après plusieurs doses. Il est peu probable que la dexaméthasone ait un effet cliniquement significatif sur le remdesivir, ce dernier ayant un coefficient d'extraction hépatique modéré à élevé et étant utilisé pendant une courte durée dans le traitement de la COVID-19.

Effets du remdesivir sur les autres médicaments

In vitro, le remdesivir est un inhibiteur de CYP3A4, OATP1B1 et OATP1B3. La pertinence clinique de ces interactions médicamenteuses *in vitro* n'a pas été établie. Le remdesivir peut augmenter transitoirement les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de CYP3A ou d'OATP 1B1/1B3. Aucune donnée n'est disponible. Cependant, il peut être suggéré d'administrer les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 ou d'OATP 1B1/1B3 au moins 2 heures après le remdesivir. 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 I.V., 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 n'existe pas de données ou seulement des données limitées sur l'utilisation du remdesivir chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le remdesivir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce médicament.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le remdesivir est excrété dans le lait maternel ou s'il a des effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

Dans les études chez l'animal, le métabolite analogue de nucléoside GS-441524 a été détecté dans le sang de rats allaités par des mères ayant reçu du remdesivir. Par conséquent, il est possible que le remdesivir et/ou ses métabolites soient excrétés dans le lait d'animaux allaitant.

En raison du risque de transmission virale aux nourrissons testés négatifs au SARS-CoV-2 et des effets indésirables du médicament chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par remdesivir en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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 2 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 2 : Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Rare	hypersensibilité
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	maux de tête
<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>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Rare	réaction liée à la perfusion

Description de certains effets indésirables particuliers

Élévation des transaminases

Dans les études chez des volontaires sains, les augmentations de l'ALAT, de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou des deux chez des sujets ayant reçu du remdesivir étaient de grade 1 (10 %) ou de grade 2 (4 %). Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (NIAID ACTT-1) portant sur des patients atteints de COVID-19, l'incidence des événements indésirables non graves de grade ≥ 3 d'élévation des taux d'aminotransférase, notamment l'ASAT, l'ALAT ou les deux, était de 4 % chez les patients recevant le remdesivir et de 6 % chez ceux recevant le placebo. Dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert (étude GS-US-540-5773) menée chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère recevant du remdesivir pendant 5 (n = 200) ou 10 jours (n = 197), des anomalies biologiques de tout grade ($\geq 1,25$ x limite supérieure de la normale [LSN]) d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 40 % et 42 % des patients recevant du remdesivir. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 ($\geq 5,0$ x LSN) d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 7 % des patients recevant du remdesivir. Dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert (étude GS-US-540-5774) menée chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 modéré recevant du remdesivir pendant 5 (n = 191) ou 10 jours (n = 193) comparé à un traitement standard (n = 200), des anomalies biologiques de tout grade d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 32 % et 33 % des patients recevant du remdesivir et chez 33 % et 39 % des patients recevant un traitement

standard. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 2 % et 3 % des patients recevant du remdesivir et chez 6 % et 7 % des patients recevant un traitement standard.

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, autres antiviraux, code ATC : **non encore attribué**

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.

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. 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 normales.

Résistance

Le profil de résistance au remdesivir en culture cellulaire réalisé avec le virus de l'hépatite murine CoV de rongeur a identifié 2 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.

Le développement d'une résistance du SARS-CoV-2 au remdesivir n'a pas été évalué en culture cellulaire à ce jour. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le développement d'une résistance du SARS-CoV-2 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 1 063 patients hospitalisés : 120 patients (11,3 %) présentaient une maladie légère/modérée (définie par une SpO₂ > 94 % et une fréquence respiratoire < 24 respirations/min sans oxygénothérapie) et 943 patients (88,7 %) présentaient une maladie sévère (définie par une SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant ou une fréquence respiratoire ≥ 24 respirations/min et nécessitant une oxygénothérapie ou une assistance ventilatoire). 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 = 522) 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 (49,6 %), l'obésité (37,0 %), le diabète de type 2 (29,7 %) et une maladie coronarienne (11,6 %).

Environ 33 % (180/541) des patients ont reçu un traitement de 10 jours par remdesivir.

Le critère clinique d'évaluation principal était le délai de rétablissement dans les 28 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. Dans une analyse réalisée après que tous les patients aient été suivis pendant 14 jours, le délai médian de rétablissement dans la population globale était de 11 jours dans le groupe remdesivir contre 15 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,32 ; [IC à 95 % 1,12 à 1,55], p < 0,001). La réponse était différente en fonction des strates. Dans la strate de maladie sévère, le délai de rétablissement était de 12 jours dans le groupe remdesivir contre 18 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,37 ; [IC à 95 % : 1,15 à 1,63] ; Tableau 3). Pour la strate de maladie légère/modérée, le délai de rétablissement n'était pas différent entre les deux groupes (5 jours pour les deux, remdesivir et placebo).

Tableau 3 : Résultats du rétablissement dans la strate de maladie sévère de l'étude NIAID ACTT-1

	Remdesivir (N = 476)	Placebo (N = 464)
Jours jusqu'au rétablissement		
Nombre de rétablissements	282	227
Médiane (IC à 95 %)	12 (10 ; 14)	18 (15 ; 21)
Ratio du taux de rétablissement (IC à 95 %) ^a	1,37 (1,15 ; 1,63)	

^a Ratio du taux de rétablissement calculé à partir du modèle de Cox stratifié. Des ratios du taux de rétablissement >1 indiquent un bénéfice du remdesivir

En termes d'efficacité, il n'y a pas eu de différence entre les patients randomisés au cours des 10 premiers jours suivant l'apparition des symptômes et ceux présentant des symptômes depuis plus de 10 jours.

Le bénéfice clinique du remdesivir était le plus manifeste chez les patients recevant de l'oxygène, mais qui n'étaient pas sous ventilation, au Jour 1 (ratio du taux de rétablissement, 1,47 [IC à 95 % 1,17–1,84]). Pour les patients sous ventilation mécanique ou ECMO au Jour 1, aucune différence du taux de rétablissement n'a été observée entre les groupes de traitement (0,95 [IC à 95 % 0,64 à 1,42]).

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.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mise à jour.

Population pédiatrique

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. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les 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 88 % aux protéines plasmatiques humaines. La liaison du GS-441524 aux protéines plasmatiques humaines était faible (2 % de liaison). 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. 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. L'étude de bilan de masse chez l'être humain révèle également la présence d'un métabolite majeur actuellement non identifié (M27) dans le plasma.

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.

Autres populations particulières

Sexe, origine ethnique et âge

Les différences pharmacocinétiques selon le sexe, l'origine ethnique et l'âge n'ont pas été évaluées.

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du remdesivir et du GS-441524 dans l'insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Le remdesivir est peu éliminé sous forme inchangée dans les urines, mais son principal métabolite, GS-441524, est excrété par voie rénale et les taux de métabolites dans le plasma pourraient théoriquement augmenter chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. L'excipient sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium est éliminé par voie rénale et s'accumule chez les patients ayant une fonction rénale diminuée. Veklury ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du remdesivir et du GS-441524 dans l'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée. Le rôle du foie dans le métabolisme du remdesivir n'est pas connu.

Interactions

Le potentiel d'interaction du remdesivir en tant que victime n'a pas été étudié en ce qui concerne l'inhibition de la voie hydrolytique (estérase). Le risque d'une interaction cliniquement pertinente n'est pas connu.

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 peut cependant inhiber de façon transitoire les CYP2B6, 2C8, 2C9 et 2D6 lors du premier jour d'administration. La pertinence clinique de cette inhibition n'a pas été étudiée. Le potentiel d'une inhibition en fonction du temps des enzymes du CYP450 par le remdesivir n'a pas été étudié.

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 de UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 par le remdesivir ou ses métabolites GS-441524 et GS-704277.

Le remdesivir a inhibé l'OATP1B1 et l'OATP1B3 *in vitro* (voir rubrique 4.5). Aucune donnée n'est disponible concernant l'inhibition de l'OAT1, l'OAT3 ou de l'OCT2 par le remdesivir.

À des concentrations physiologiquement pertinentes, le remdesivir et ses métabolites n'ont pas inhibé les PgP 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 le rat, 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 à la dose humaine recommandée (DHR). Il a été démontré qu'un métabolite majeur (M27) non identifié était présent dans le plasma humain (voir rubrique 5.2). L'exposition de M27 chez les singes rhésus et les rats n'est pas connue. Par conséquent, les études réalisées chez l'animal ne donnent pas nécessairement une bonne indication des risques potentiels associés à ce métabolite.

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

Le remdesivir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests, y compris un test sur la mutagénicité 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 dose humaine recommandée (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 dose humaine recommandée (DHR).

On ignore si l'analogue de nucléoside triphosphate actif GS-443902 et le métabolite majeur humain non identifié M27 sont formés chez le rat et le lapin. Par conséquent, les études de toxicité sur la reproduction ne donnent pas nécessairement une bonne indication des risques potentiels associés à ces métabolites.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

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

1 an

Solution diluée pour perfusion

Conserver la solution diluée pour perfusion de remdesivir jusqu'à 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après 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 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

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 toujours recommandé d'administrer les médicaments par voie intraveineuse immédiatement après leur préparation, dans la mesure du possible.

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

- Laisser se réchauffer à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).
- Inspecter le flacon pour vérifier l'absence de défauts dans la fermeture du récipient et l'absence de particules dans la solution à diluer pour perfusion.
- À l'aide du Tableau 4, déterminer le volume de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à prélever de la poche de perfusion.

Tableau 4 : Instructions de dilution recommandées — remdesivir solution à diluer pour perfusion

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
200 mg (2 flacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flacon)		20 ml	20 ml

- 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 4.
- À l'aide d'une seringue de taille adéquate, prélever le volume de remdesivir solution à diluer pour perfusion requis dans le flacon de remdesivir, conformément au Tableau 4.
 - Tirer la tige du piston de la seringue vers l'arrière pour remplir la seringue avec environ 10 ml d'air.
 - Injecter l'air dans le flacon d'injection de remdesivir au-dessus du niveau de la solution.
 - Retourner le flacon et prélever le volume de remdesivir solution à diluer pour perfusion requis dans la seringue. Davantage de force doit être appliquée pour prélever les 5 derniers ml.
- Jeter toute solution non utilisée restant dans le flacon de remdesivir.
- Transférer le volume de remdesivir solution à diluer pour perfusion requis dans la poche de perfusion.
- Retourner doucement la poche 20 fois pour mélanger la solution dans la poche. Ne pas agiter.
- La solution pour perfusion diluée préparée est stable pendant 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

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/1/20/1459/001

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

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>.

▼ 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 adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de remdesivir est réservée aux établissements de soins de santé dans lesquels les patients peuvent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie recommandée de remdesivir chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de :

- Jour 1 – une dose de charge unique de 200 mg de remdesivir administrés par perfusion intraveineuse
- Jour 2 et suivants – 100 mg administrés une fois par jour par perfusion intraveineuse

La durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

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

La pharmacocinétique du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les patients avec un DFG_e ≥ 30 ml/min ont reçu du remdesivir pour le traitement de la COVID-19 sans aucune adaptation de la posologie. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFG_e < 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. On ignore si une adaptation posologique est appropriée chez les insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du remdesivir chez les enfants âgés de moins de 12 ans et pesant < 40 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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 1 : Débit de perfusion recommandé — pour remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion après reconstitution et dilution

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

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. Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, arrêter immédiatement l'administration du remdesivir et initier un traitement approprié.

Élévations des transaminases

Des élévations des transaminases ont été observées dans les essais cliniques portant sur le remdesivir, y compris chez des volontaires sains et des patients atteints de COVID-19. La fonction hépatique doit être déterminée chez tous les patients avant de débiter le remdesivir et faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement selon l'appréciation clinique. Aucune étude clinique portant sur le remdesivir n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le remdesivir doit uniquement être utilisé si le bénéfice possible l'emporte sur le risque potentiel.

- Le remdesivir ne doit pas être instauré chez les patients ayant un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale.
- Le remdesivir doit être arrêté chez les patients qui développent :
 - Un taux d'ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement par remdesivir. Il peut être réinstauré lorsque le taux d'ALAT est < 5 fois la limite supérieure de la normale.
 - OU
 - Une élévation du taux d'ALAT accompagnée de signes ou de symptômes d'inflammation du foie ou d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines ou du rapport international normalisé (INR) (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Dans des études animales menées chez le rat et le singe, une toxicité rénale sévère a été observée (voir rubrique 5.3). Le mécanisme de cette toxicité rénale et son impact en clinique ne sont pas clairement déterminés à ce jour.

Le DFGe doit être déterminé chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par remdesivir et pendant le traitement selon l'appréciation clinique. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min.

Excipients

Le remdesivir contient du sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, qui est éliminé par voie rénale et s'accumule chez les patients ayant une fonction rénale diminuée, ce qui peut potentiellement nuire à la fonction rénale. Par conséquent, le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 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, 5.1).

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

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée avec le remdesivir. Le risque global d'interactions n'est actuellement pas connu ; les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant les jours d'administration du remdesivir. 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.

Effets des autres médicaments sur le remdesivir

In vitro, le remdesivir est un substrat des estérases dans le plasma et les tissus, des enzymes métabolisant les médicaments CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4, et est un substrat des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et des transporteurs de glycoprotéines P (P-gp).

L'interaction potentielle du remdesivir avec les inhibiteurs/inducteurs de la voie hydrolytique (estérase) ou des CYP2C8, 2D6 ou 3A4 n'a pas été étudiée. Le risque d'une interaction cliniquement pertinente n'est pas connu. Des inhibiteurs puissants peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au remdesivir. L'utilisation d'inducteurs puissants (par ex. la rifampicine) pourrait diminuer les concentrations plasmatiques du remdesivir et n'est pas recommandée.

La dexaméthasone est signalée comme étant un inducteur modéré du CYP3A et de la P-gp. L'induction est dépendante de la dose et survient après plusieurs doses. Il est peu probable que la dexaméthasone ait un effet cliniquement significatif sur le remdesivir, ce dernier ayant un coefficient d'extraction hépatique modéré à élevé et étant utilisé pendant une courte durée dans le traitement de la COVID-19.

Effets du remdesivir sur les autres médicaments

In vitro, le remdesivir est un inhibiteur de CYP3A4, OATP1B1 et OATP1B3. La pertinence clinique de ces interactions médicamenteuses *in vitro* n'a pas été établie. Le remdesivir peut augmenter transitoirement les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de CYP3A ou d'OATP 1B1/1B3. Aucune donnée n'est disponible. Cependant, il peut être suggéré d'administrer les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 ou d'OATP 1B1/1B3 au moins 2 heures après le remdesivir. 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 I.V., 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 n'existe pas de données ou seulement des données limitées sur l'utilisation du remdesivir chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le remdesivir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce médicament.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le remdesivir est excrété dans le lait maternel ou s'il a des effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

Dans les études chez l'animal, le métabolite analogue de nucléoside GS-441524 a été détecté dans le sang de rats allaités par des mères ayant reçu du remdesivir. Par conséquent, il est possible que le remdesivir et/ou ses métabolites soient excrétés dans le lait d'animaux allaitant.

En raison du risque de transmission virale aux nourrissons testés négatifs au SARS-CoV-2 et des effets indésirables du médicament chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par remdesivir en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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 2 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 ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).

Tableau 2 : Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Rare	hypersensibilité
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	maux de tête
<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>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Rare	réaction liée à la perfusion

Description de certains effets indésirables particuliers

Élévation des transaminases

Dans les études chez des volontaires sains, les augmentations de l'ALAT, de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou des deux chez des sujets ayant reçu du remdesivir étaient de grade 1 (10 %) ou de grade 2 (4 %). Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (NIAID ACTT-1) portant sur des patients atteints de COVID-19, l'incidence des événements indésirables non graves de grade ≥ 3 d'élévation des taux d'aminotransférase, notamment l'ASAT, l'ALAT ou les deux, était de 4 % chez les patients recevant le remdesivir et de 6 % chez ceux recevant le placebo. Dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert (étude GS-US-540-5773) menée chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère recevant du remdesivir pendant 5 (n = 200) ou 10 jours (n = 197), des anomalies biologiques de tout grade ($\geq 1,25$ x limite supérieure de la normale [LSN]) d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 40 %

et 42 % des patients recevant du remdesivir. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 ($\geq 5,0 \times \text{LSN}$) d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 7 % des patients recevant du remdesivir. Dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert (étude GS-US-540-5774) menée chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 modéré recevant du remdesivir pendant 5 (n = 191) ou 10 jours (n = 193) comparé à un traitement standard (n = 200), des anomalies biologiques de tout grade d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 32 % et 33 % des patients recevant du remdesivir et chez 33 % et 39 % des patients recevant un traitement standard. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 2 % et 3 % des patients recevant du remdesivir et chez 6 % et 7 % des patients recevant un traitement standard.

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, autres antiviraux, code ATC : **non encore attribué**

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.

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. 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 normales.

Résistance

Le profil de résistance au remdesivir en culture cellulaire réalisé avec le virus de l'hépatite murine CoV de rongeur a identifié 2 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 pathogénèse du SARS-CoV dans un modèle de souris.

Le développement de résistance du SARS-CoV-2 au remdesivir n'a pas été évalué en culture cellulaire à ce jour. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le développement d'une résistance du SARS-CoV-2 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 1 063 patients hospitalisés : 120 patients (11,3 %) présentaient une maladie légère/modérée (définie par une SpO₂ > 94 % et une fréquence respiratoire < 24 respirations/min sans oxygénothérapie) et 943 patients (88,7 %) présentaient une maladie sévère (définie par une SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant ou une fréquence respiratoire ≥ 24 respirations/min et nécessitant une oxygénothérapie ou une assistance ventilatoire). 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 = 522) 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 (49,6 %), l'obésité (37,0 %), le diabète de type 2 (29,7 %) et une maladie coronarienne (11,6 %).

Environ 33 % (180/541) des patients ont reçu un traitement de 10 jours par remdesivir.

Le critère clinique d'évaluation principal était le délai de rétablissement dans les 28 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. Dans une analyse réalisée après que tous les patients aient été suivis pendant 14 jours, le délai médian de rétablissement dans la population globale était de 11 jours dans le groupe remdesivir contre 15 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,32 ; [IC à 95 % 1,12 à 1,55], p < 0,001). Les résultats différaient sensiblement selon la strate de sévérité. Dans la strate de maladie sévère, le délai de rétablissement était de 12 jours dans le groupe remdesivir contre 18 jours dans le groupe placebo (ratio du taux de rétablissement, 1,37 ; [IC à 95 % : 1,15 à 1,63] ; Tableau 3). Pour la strate de maladie légère/modérée, le délai de rétablissement n'était pas différent entre les deux groupes (5 jours pour les deux, remdesivir et placebo).

Tableau 3 : Résultats du rétablissement dans la strate de maladie sévère de l'étude NIAID ACTT-1

	Remdesivir (N = 476)	Placebo (N = 464)
Jours jusqu'au rétablissement		
Nombre de rétablissements	282	227
Médiane (IC à 95 %)	12 (10 ; 14)	18 (15 ; 21)
Ratio du taux de rétablissement (IC à 95 %) ^a	1,37 (1,15 ; 1,63)	

^a Ratio du taux de rétablissement calculé à partir du modèle de Cox stratifié. Des ratios du taux de rétablissement >1 indiquent un bénéfice du remdesivir

En termes d'efficacité, il n'y a pas eu de différence entre les patients randomisés au cours des 10 premiers jours suivant l'apparition des symptômes et ceux présentant des symptômes depuis plus de 10 jours.

Le bénéfice clinique du remdesivir était le plus manifeste chez les patients recevant de l'oxygène, mais qui n'étaient pas sous ventilation, au Jour 1 (ratio du taux de rétablissement, 1,47 [IC à 95 % 1,17–1,84]). Pour les patients sous ventilation mécanique ou ECMO au Jour 1, aucune différence du taux de rétablissement n'a été observée entre les groupes de traitement (0,95 [IC à 95 % 0,64 à 1,42]).

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.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mise à jour.

Population pédiatrique

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. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les 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 88 % aux protéines plasmatiques humaines. La liaison du GS-441524 aux protéines plasmatiques humaines était faible (2 % de liaison). 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. 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. L'étude de bilan de masse chez l'être humain révèle également la présence d'un métabolite majeur actuellement non identifié (M27) dans le plasma.

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.

Autres populations particulières

Sexe, origine ethnique et âge

Les différences pharmacocinétiques selon le sexe, l'origine ethnique et l'âge n'ont pas été évaluées.

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du remdesivir et du GS-441524 dans l'insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Le remdesivir est peu éliminé sous forme inchangée dans les urines, mais son principal métabolite, GS-441524, est excrété par voie rénale et les taux de métabolites dans le plasma pourraient théoriquement augmenter chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. L'excipient sulfobutyle éther β-cyclodextrine de sodium est éliminé par voie rénale et s'accumule chez les patients ayant une fonction rénale diminuée. Veklury ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFG_e < 30 ml/min.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du remdesivir et du GS-441524 dans l'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée. Le rôle du foie dans le métabolisme du remdesivir n'est pas connu.

Interactions

Le potentiel d'interaction du remdesivir en tant que victime n'a pas été étudié en ce qui concerne l'inhibition de la voie hydrolytique (estérase). Le risque d'une interaction cliniquement pertinente n'est pas connu.

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 peut cependant inhiber de façon transitoire les CYP2B6, 2C8, 2C9 et 2D6 lors du premier jour d'administration. La pertinence clinique de cette inhibition n'a pas été étudiée. Le potentiel d'une inhibition en fonction du temps des enzymes du CYP450 par le remdesivir n'a pas été étudié.

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 de UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 par le remdesivir ou ses métabolites GS-441524 et GS-704277.

Le remdesivir a inhibé OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* (voir rubrique 4.5). Aucune donnée n'est disponible concernant l'inhibition de l'OAT1, l'OAT3 ou de l'OCT2 par le remdesivir.

À des concentrations physiologiquement pertinentes, le remdesivir et ses métabolites n'ont pas inhibé les PgP 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 à la dose humaine recommandée (DHR). Il a été démontré qu'un métabolite majeur (M27) non identifié était présent dans le plasma humain (voir rubrique 5.2). L'exposition de M27 chez les singes rhésus et les rats n'est pas connue. Par conséquent, les études réalisées chez l'animal ne donnent pas nécessairement une bonne indication des risques potentiels associés à ce métabolite.

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 mutagénicité 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 dose humaine recommandée (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 dose humaine recommandée (DHR).

On ignore si l'analogue de nucléoside triphosphate actif GS-443902 et le métabolite majeur humain non identifié M27 sont formés chez le rat et le lapin. Par conséquent, les études de toxicité sur la reproduction ne donnent pas nécessairement une bonne indication des risques potentiels associés à ces métabolites.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

3 ans

Solution reconstituée et diluée pour perfusion

Conserver la solution diluée pour perfusion de remdesivir jusqu'à 4 heures à une température ne dépassant pas 25 °C ou 24 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.
 - Jeter le flacon si un vide n'aspire pas l'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon.
- 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 toujours recommandé d'administrer les médicaments par voie intraveineuse immédiatement après leur préparation, dans la mesure du possible.

- À l'aide du Tableau 4, déterminer le volume de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à prélever de la poche de perfusion.

Tableau 4 : 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 4.
- À l'aide d'une seringue de taille adéquate, prélever le volume de remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion reconstitué requis, conformément au Tableau 4. Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon de remdesivir.
- Transférer le volume de remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion 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 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) (ce qui comprend la période précédant la dilution dans les liquides de perfusion intraveineuse).

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 : {JJ mois AAAA}

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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

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.

Le titulaire doit soumettre le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin d'améliorer la stratégie de contrôle des impuretés, de diminuer le risque de contamination et d'assurer un contrôle complet pendant tout le cycle de vie du produit, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, comme convenu, redéfinir les matériaux de base de la synthèse de la substance active, mettre à jour toute la documentation du dossier en conséquence, et mettre en œuvre les matériaux de base redéfinis. La demande de modification correspondante doit être soumise au plus tard en août 2020.	Juin 2021
Pour assurer l'uniformité entre les lots, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit développer la description de la synthèse de la substance active en donnant davantage de détails concernant les rendements, les conditions de traitement, en précisant sans ambiguïté à quel moment chaque étape du processus est applicable, les matériaux utilisés et leurs spécifications, et en définissant la taille du lot. En outre, les plages des paramètres du processus doivent être davantage justifiées ou resserrées.	Août 2020
Afin d'étayer davantage la stratégie de contrôle de la substance active, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit développer la discussion sur les impuretés concernant la formation des possibles impuretés dans les matériaux de base actuels et redéfinis, la représentativité de la substance active utilisée dans le programme toxicologique par rapport au produit du commerce, la contamination de la substance active par les impuretés élémentaires, et la justification proposée concernant la pertinence et l'adéquation des contrôles proposés.	Août 2020
Afin d'améliorer la stratégie de contrôle de la substance active, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réviser les spécifications de la substance active en incluant le paramètre de « limites microbiennes », en révisant les limites proposées pour le test, les impuretés, les solvants résiduels et l'eau, conformément aux données sur les lots et/ou aux lignes directrices pertinentes et la Ph. Eur., le cas échéant, et confirmer que la méthode d'analyse peut contrôler les impuretés non précisées GS-832698 et GS-832699.	Août 2020
Afin d'assurer l'uniformité entre les lots de la poudre pour solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit davantage détailler la description de la fabrication du produit fini, en fournissant le rapport de validation du processus actuel, en justifiant le taux de sulfobutyle éther β-cyclodextrine de sodium, en définissant clairement la taille du lot correspondant aux études de validation du processus et par site de fabrication, en définissant les paramètres du processus et les critères d'acceptation et en introduisant des contrôles supplémentaires en cours de fabrication.	Août 2020
Afin de confirmer la pertinence du traitement aseptique du produit en vrac stérile pour la poudre pour solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats du remplissage de milieu.	Août 2020

Afin d'améliorer la stratégie de contrôle de la poudre pour solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réviser les spécifications des excipients et du produit fini en révisant les limites pour le test, les impuretés et la teneur en eau, conformément aux données sur les lots et la stabilité, aux exigences et lignes directrices de la Ph. Eur., selon le cas.	Août 2020
Afin d'étayer davantage les recommandations pour la reconstitution et la conservation de la poudre pour solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les données de stabilité durant l'emploi pour la poudre reconstituée pour solution à diluer pour perfusion diluée jusqu'à 100 ml avec une solution salée à 0,9 %. Par ailleurs, une justification des différents schémas de dilution de la poudre pour solution à diluer pour perfusion (diluée jusqu'à 100 ml ou 250 ml) et de la solution à diluer pour perfusion (diluée jusqu'à 250 ml) doit être fournie. Les possibles erreurs de manipulation doivent être prises en compte.	Août 2020
Afin d'assurer l'uniformité entre les lots de la solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit davantage détailler la description de la fabrication du produit fini, en fournissant le rapport de validation du processus actuel, en justifiant le taux de sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, en définissant clairement la taille du lot correspondant aux études de validation du processus et par site de fabrication, en définissant les paramètres du processus et les critères d'acceptation, en introduisant des contrôles supplémentaires en cours de fabrication et en fournissant des données supplémentaires sur les lots.	Août 2020
Afin de confirmer la pertinence du traitement aseptique du produit en vrac stérile pour la solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats du remplissage de milieu.	Août 2020
Afin d'améliorer la stratégie de contrôle de la solution à diluer pour perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réviser les spécifications des excipients et du produit fini en révisant les limites pour le test, les impuretés et les endotoxines, conformément aux données sur les lots et la stabilité, ainsi qu'aux exigences et lignes directrices de la Ph. Eur., selon le cas.	Août 2020
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du remdesivir, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport d'étude clinique final de l'étude CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1).	Décembre 2020
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du remdesivir chez les patients sous IMV/ECMO, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les données finales publiées sur la mortalité à J28 par catégories d'échelle ordinale de l'étude CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1). En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit discuter du déséquilibre possible dans l'utilisation des corticoïdes et de la modification de l'effet dans l'étude CO-US-540-5776.	Août 2020
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du remdesivir, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport d'étude clinique final pour la partie A (Jour 28) de l'étude GS-US-540-5773.	Décembre 2020
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du remdesivir, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport d'étude clinique final pour la partie A (Jour 28) de l'étude GS-US-540-5774.	Décembre 2020

Afin de confirmer le profil de sécurité du remdesivir, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre dans le Module 2.7.4 une analyse de l'ensemble des données de sécurité disponibles issues des essais cliniques CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 et CO-US-540-5758 à leur terme, incluant les narratifs, les informations détaillées sur les effets indésirables et les données relatives à l'exposition, ainsi qu'une analyse de l'association entre la survenue et l'aggravation des événements indésirables (EI), événements indésirables graves (EIG) et effets indésirables et une exposition accrue.

Décembre 2020

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DU FLACON (SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Veklury 100 mg solution à diluer pour perfusion
remdesivir

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration par voie intraveineuse après 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

Conserver au réfrigérateur.

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/1/20/1459/001

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 (SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION)

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

Veklury 100 mg solution à diluer stérile
remdesivir
Administration par voie IV après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 ml
(5 mg/ml)

6. AUTRE

Conserver au réfrigérateur.

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 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.

Veuillez 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.

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 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 aux personnes atteintes de la COVID-19. Il convient aux adultes et aux adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant 40 kg ou plus). Il sera uniquement administré aux patients souffrant d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie pour les aider à respirer.

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 au foie.** Certaines personnes ont présenté une élévation des enzymes du foie après avoir reçu Veklury. Votre médecin effectuera des analyses de sang avant d'instaurer le traitement afin de vérifier s'il peut vous être administré en toute sécurité.
- **si vous souffrez de problèmes aux reins.** Certaines personnes souffrant de graves problèmes rénaux ne doivent pas recevoir ce médicament. Votre médecin effectuera des analyses de sang afin de vérifier s'il peut vous être administré en toute sécurité.

Réactions après la perfusion

Veklury peut provoquer des réactions allergiques ou des réactions après la perfusion. 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 (angioedème)
- Éruption cutanée
- Avoir mal au cœur (nausées)
- Transpiration
- Frissonnements.

→ **Informez votre médecin** si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

Analyses de sang avant et pendant le traitement

Si Veklury vous est prescrit, vous ferez des analyses de sang avant que le traitement ne soit instauré. Les patients traités par Veklury feront 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 ou au foie. Veklury sera arrêté si des signes de lésions sont détectés au niveau de vos reins ou de votre foie pendant le traitement. Voir *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*, ci-dessous.

Enfants et adolescents

Veklury ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans pesant moins de 40 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 remdesivir.

Certains médicaments tels que le midazolam ou la pitavastatine doivent être pris au moins 2 heures après Veklury car ce dernier peut modifier leur action.

Veklury peut modifier la façon dont certains médicaments (par ex. théophylline ou midazolam) agissent.

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

Veklury peut être utilisé avec la dexaméthasone.

On ignore si Veklury interfère avec d'autres médicaments, ou si d'autres médicaments interfèrent avec Veklury. Votre équipe soignante vous surveillera afin de détecter l'apparition de signes d'interactions avec d'autres 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 pendant la grossesse est sans danger. Veklury sera uniquement administré si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par remdesivir.

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous allaitez. On ne sait pas encore si Veklury ou le virus de la COVID-19 sont excrétés dans le lait maternel humain, et on ignore les effets possibles sur le bébé ou sur la production de lait. Votre médecin vous aidera à déterminer si vous devez poursuivre

l'allaitement ou démarrer le traitement par Veklury. Vous devrez évaluer les avantages potentiels du traitement pour vous, au regard des avantages et des risques de l'allaitement maternel pour la santé de votre bébé.

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 6 g de sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium dans chaque dose de 100 mg de Veklury (12 g dans la dose initiale). Ce composant est un *émulsifiant de la cyclodextrine* qui aide le médicament à se disperser dans l'organisme.

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.

La dose recommandée est de :

- une dose initiale unique de 200 mg le jour 1
- puis des doses quotidiennes de 100 mg à partir du jour 2.

Veklury vous sera administré chaque jour **pendant une durée minimale de 5 jours**. Votre médecin pourra prolonger le traitement jusqu'à une durée totale de 10 jours.

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.

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*.

Effets secondaires fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Maux de tête
- Avoir mal au cœur (nausées)
- Éruption cutanée

Effets secondaires rares

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

- Réactions allergiques ou réactions après la perfusion. 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 (angioedème)
 - Éruption cutanée
 - Avoir mal au cœur (nausées)
 - Transpiration
 - Frissonnements

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

- **Avant utilisation**, conserver Veklury solution à diluer non ouvert au réfrigérateur jusqu'au jour de son utilisation. Avant la dilution, laisser la solution à diluer atteindre la température ambiante.
- **Une fois dilué**, Veklury doit être utilisé immédiatement. Si nécessaires, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 4 heures à des températures inférieures à 25 °C, ou pendant 24 heures maximum dans un réfrigérateur. Ne pas laisser plus de 24 heures s'écouler entre la dilution et l'administration.

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

Ne pas utiliser ce médicament si vous voyez des particules dans le flacon, ou si l'aspect de la solution n'est pas incolore à jaune.

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, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Veklury et contenu de l'emballage extérieur

Veklury 100 mg solution à diluer pour perfusion est une solution à base aqueuse, claire, incolore à jaune, 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 SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Royaume-Uni

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

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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 solution à diluer pour perfusion**
remdesivir

Chaque flacon à usage unique contient 100 mg de remdesivir (5 mg/ml) sous forme de solution à diluer à base aqueuse, claire, incolore à jaune.

Résumé du traitement

Veklury est destiné aux adultes et aux adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie.

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

La dose recommandée est :

- une dose de charge initiale de 200 mg le jour 1
- puis des doses quotidiennes d'entretien de 100 mg à partir du jour 2.

La cure recommandée est de :

- une perfusion **chaque jour pendant une durée minimale de 5 jours**. Le traitement peut être prolongé jusqu'à une durée totale de 10 jours.

La solution à diluer doit être diluée avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) dans des conditions aseptiques. Administrer la solution diluée immédiatement.

Les fonctions hépatiques et rénales doivent être vérifiées chez tous les patients avant d'instaurer le traitement, puis selon le tableau clinique. Les biochimies sériques, l'hématologie, les ALAT, les ASAT, la bilirubine et les phosphatases alcalines doivent être vérifiées selon le tableau clinique.

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.

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

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

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

- Laisser se réchauffer à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).
- Inspecter le flacon pour vérifier l'absence de défauts dans la fermeture du récipient et l'absence de particules dans la solution à diluer pour perfusion.
- À l'aide du Tableau 1, déterminer le volume de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à prélever de la poche de perfusion.

Tableau 1 : 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 solution à diluer Veklury
200 mg (2 flacons)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 flacon)	250 ml	20 ml	20 ml

- 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 1.
- Tirer la tige du piston de la seringue vers l'arrière pour remplir la seringue avec environ 10 ml d'air.
- Injecter l'air dans le flacon de Veklury au-dessus du niveau de la solution.
- Retourner le flacon et y prélever le volume de Veklury requis dans la seringue. Voir Tableau 1. Davantage de force doit être appliquée pour prélever les 5 derniers ml.
- Transférer la solution à diluer 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 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à partir du moment où la solution est diluée.
- Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon Veklury.

Administrer la perfusion

- Administrer la solution diluée sur une durée de 30 à 120 minutes au débit de perfusion décrit dans le Tableau 2.
- 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 2 : Débit de perfusion

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

Surveiller et déclarer les effets secondaires

- Surveiller le patient afin de détecter l'apparition d'effets indésirables pendant et après la perfusion.
- Déclarer les effets indésirables via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#).

Conserver Veklury en toute sécurité

- **Avant utilisation**, conserver les flacons de Veklury au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'au moment de leur utilisation. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon/l'emballage après les lettres EXP.
- La solution à diluer Veklury est une solution à diluer à base aqueuse, claire, incolore à jaune.
- **Avant la dilution**, laisser les flacons de Veklury se réchauffer à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).
- **Une fois dilué**, Veklury doit être administré immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C), ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas laisser plus de 24 heures s'écouler entre la dilution et l'administration.

Ne pas réutiliser ou conserver de la solution à diluer ou de la solution diluée 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 .

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.

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 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 aux personnes atteintes de la COVID-19. Il convient aux adultes et aux adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant 40 kg ou plus). Il sera uniquement administré aux patients souffrant d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie pour les aider à respirer.

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 au foie.** Certaines personnes ont présenté une élévation des enzymes du foie après avoir reçu Veklury. Votre médecin effectuera des analyses de sang avant d'instaurer le traitement afin de vérifier s'il peut vous être administré en toute sécurité.

- **si vous souffrez de problèmes aux reins.** Certaines personnes souffrant de graves problèmes rénaux ne doivent pas recevoir ce médicament. Votre médecin effectuera des analyses de sang afin de vérifier s'il peut vous être administré en toute sécurité.

Réactions après la perfusion

Veklury peut provoquer des réactions allergiques ou des réactions après la perfusion. 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 (angioedème)
- Éruption cutanée
- Avoir mal au cœur (nausées)
- Transpiration
- Frissonnements.

→ **Informez votre médecin** si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes

Analyses de sang avant et pendant le traitement

Si Veklury vous est prescrit, vous ferez des analyses de sang avant que le traitement ne soit instauré. Les patients traités par Veklury feront 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 ou au foie. Veklury sera arrêté si des signes de lésions sont détectés au niveau de vos reins ou de votre foie pendant le traitement. Voir *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*, ci-dessous.

Enfants et adolescents

Veklury ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans pesant moins de 40 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 remdesivir.

Certains médicaments tels que le midazolam ou la pitavastatine doivent être pris au moins 2 heures après Veklury car ce dernier peut modifier leur action.

Veklury peut modifier la façon dont certains médicaments (par ex. théophylline ou midazolam) agissent.

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

Veklury peut être utilisé avec la dexaméthasone.

On ignore si Veklury interfère avec d'autres médicaments, ou si d'autres médicaments interfèrent avec Veklury. Votre équipe soignante vous surveillera afin de détecter l'apparition de signes d'interactions avec d'autres 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 pendant la grossesse est sans danger. Veklury sera uniquement administré si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par remdesivir.

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous allaitez. On ne sait pas encore si Veklury ou le virus de la COVID-19 sont excrétés dans le lait maternel humain, et on ignore les effets possibles sur le bébé ou sur la production de lait. Votre médecin vous aidera à déterminer si vous devez poursuivre l'allaitement ou démarrer le traitement par Veklury. Vous devrez évaluer les avantages potentiels du traitement pour vous, au regard des avantages et des risques de l'allaitement maternel pour la santé de votre bébé.

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.

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.

La dose recommandée est de :

- une dose initiale unique de 200 mg le jour 1
- puis des doses quotidiennes de 100 mg à partir du jour 2.

Veklury vous sera administré chaque jour **pendant une durée minimale de 5 jours**. Votre médecin pourra prolonger le traitement jusqu'à une durée totale de 10 jours.

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.

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*.

Effets secondaires fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Maux de tête
- Avoir mal au cœur (nausées)
- Éruption cutanée

Effets secondaires rares

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

- Réactions allergiques ou réactions après la perfusion. 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 (angioedème)
 - Éruption cutanée
 - Avoir mal au cœur (nausées)
 - Transpiration
 - Frissonnements

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

- **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 nécessaires, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 4 heures à des températures inférieures à 25 °C, ou pendant 24 heures maximum dans un réfrigérateur. Ne pas laisser plus de 24 heures s'écouler entre la dilution et l'administration.

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

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

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Royaume-Uni

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

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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 destiné aux adultes et aux adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie.

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

La dose recommandée est :

- une dose de charge initiale de 200 mg le jour 1
- puis des doses quotidiennes d'entretien de 100 mg à partir du jour 2.

La cure recommandée est de :

- une perfusion **chaque jour pendant une durée minimale de 5 jours**. Le traitement peut être prolongé jusqu'à une durée totale de 10 jours.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau 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.

Les fonctions hépatiques et rénales doivent être vérifiées chez tous les patients avant d'instaurer le traitement, puis selon le tableau clinique. Les biochimies sériques, l'hématologie, les ALAT, les ASAT, la bilirubine et les phosphatases alcalines doivent être vérifiées selon le tableau clinique.

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. 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.
- 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.

À l'aide du Tableau 1, déterminer le volume de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à prélever de la poche de perfusion.

Tableau 1 : 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 1.
- À l'aide d'une seringue de taille adéquate, prélever le volume de solution reconstituée Veklury requis dans le flacon. Voir Tableau 1.
- 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 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à partir du moment où la poudre est reconstituée.

Administrer la perfusion

- Administrer la solution diluée sur une durée de 30 à 120 minutes au débit de perfusion décrit dans le Tableau 2.
- 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 2 : Débit de perfusion

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

Surveiller et déclarer les effets secondaires

- Surveiller le patient afin de détecter l'apparition d'effets indésirables pendant et après la perfusion.
- Déclarer les effets indésirables 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 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C), ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas laisser plus de 24 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 .

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ CONDITIONNELLE PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES
MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation de mise sur le marché conditionnelle**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable à une recommandation d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.