

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

REMDESIVIR 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

Le remdesivir 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) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1).

Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial.

4.2 Posologie et mode d'administration

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 optimale de traitement n'est pas déterminée. Selon l'expérience clinique disponible, la durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

En raison de possibles réactions à l'injection, l'administration de remdesivir doit s'effectuer sous étroite surveillance (voir rubrique 4.4).

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 étroite pendant le traitement. 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 doit être étroitement surveillé pendant le traitement. 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

Aucune étude sur les effets du remdesivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Le remdesivir ne devrait avoir aucun effet ou un effet 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 au moyen de la fiche correspondante (voir Annexe D4) du protocole d'utilisation thérapeutique.

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 : J05AB16

Mécanisme d'action

Le remdesivir est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénosine qui est métabolisée dans des cellules hôtes pour former le métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif. Le triphosphate de remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante SARS-CoV-2 aboutissant à une terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN virale au cours de la réplication.

Activité antivirale

Plusieurs études ont rapporté un niveau d'activité pharmacodynamique du remdesivir. Parmi les données disponibles, 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 %).

Seuls environ 33 % (180/541) des patients ont reçu les 10 jours prévus de traitement 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 (maladie sévère et maladie légère/modérée – voir ci-dessus la définition 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). Dans cette strate de patients avec forme sévère, le bénéfice clinique du remdesivir était le plus apparent 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]). **A noter que 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]).**
- **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.

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.

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. Remdesivir 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 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 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)
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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

Gilead Sciences SAS
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP : 3400958902192 - solution à diluer pour perfusion – Flacon en verre – Boîte de 1

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier

▼ 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

REMDESIVIR 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

Le remdesivir 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) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1).

Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial.

4.2 Posologie et mode d'administration

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 optimale de traitement n'est pas déterminée. Selon l'expérience clinique disponible, la durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

En raison de possibles réactions à l'injection, l'administration de remdesivir doit s'effectuer sous étroite surveillance (voir rubrique 4.4).

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 étroite pendant le traitement. 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 doit être étroitement surveillé pendant le traitement. 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

Aucune étude sur les effets du remdesivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Le remdesivir ne devrait avoir aucun effet ou un effet 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 ($\geq 5,0 \times$ 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 au moyen de la fiche correspondante (voir Annexe D4) du protocole d'utilisation thérapeutique.

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 : J05AB16

Mécanisme d'action

Le remdesivir est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénosine qui est métabolisée dans des cellules hôtes pour former le métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif. Le triphosphate de remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante SARS-CoV-2 aboutissant à une terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN virale au cours de la réplication.

Activité antivirale

Plusieurs études ont rapporté un niveau d'activité pharmacodynamique du remdesivir. Parmi les données disponibles, 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 %).

Seuls environ 33% (180/541) des patients ont reçu les 10 jours prévus de traitement 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 (maladie sévère et maladie légère/modérée – voir ci-dessus la définition 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). Dans cette strate de patients avec forme sévère, le bénéfice clinique du remdesivir était le plus apparent 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]). **A noter que 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]).**
- **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.

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 les humains.

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. Remdesivir 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 requis de solution reconstituée de remdesivir, conformément au Tableau 4. Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon de remdesivir.
- Transférer le volume requis de solution reconstituée de remdesivir 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 inclut 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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

Gilead Sciences SAS
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP : 3400958902208 – poudre pour solution à diluer pour perfusion - Flacon en verre – Boîte de 1 flacon

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier

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

REMDESIVIR 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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

Gilead Sciences SAS
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP : 3400958902192 - solution à diluer pour perfusion – Flacon en verre – Boîte de 1

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier

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.Remdesivir.eu

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

ÉTIQUETTE DU FLACON (SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION)

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

REMDESIVIR 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

REMDESIVIR 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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

Gilead Sciences SAS
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP : 3400958902208 – poudre pour solution à diluer pour perfusion - Flacon en verre – Boîte de 1 flacon

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier

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.Remdesivir.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

REMDESIVIR 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