

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **VEKLURY^{MD}**

Remdésivir pour injection,
Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution)

Solution de remdésivir pour injection,
Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL)

VEKLURY (remdésivir), indiqué pour :
- le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur VEKLURY, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](#).

Promédicament nucléotidique

Gilead Sciences Canada, Inc.
6711, chemin Mississauga, bureau 600
Mississauga (Ontario)
L5N 2W3

www.gilead.ca

Date de rédaction :
27 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 240551

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, potentiellement mortelle ou sévèrement débilante. Ils ont montré un avantage prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des avantages correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non comblé au Canada, sinon il a été prouvé que leur profil risque-avantage est nettement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les avantages escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit qui suit contient, au début de chacune de ses principales sections, des encadrés dans lesquels la nature de l'autorisation de commercialisation dont bénéficie le produit est précisée en termes clairs. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont reconnaissables à la présence du symbole AC-C dans la marge gauche. Ces sections peuvent inclure, entre autres, les suivantes :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable associé à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires confirmant le bénéfice clinique du produit. Une fois que le fabricant aura attesté ce bénéfice clinique, Santé Canada retirera les conditions associées à l'autorisation de commercialisation, conformément à la politique sur les AC-C.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
3.3 Administration	7
3.4 Préparation de la dose.....	8
4 SURDOSAGE	11
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
6.1 Populations particulières.....	14
6.1.1 Femmes enceintes	14
6.1.2 Femmes qui allaitent	14
6.1.3 Pédiatrie.....	14
6.1.4 Gériatrie	14
7 EFFETS INDÉSIRABLES	14
7.1 Aperçu des effets indésirables	14
7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	15
7.3 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	15
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
8.1 Aperçu	16
8.2 Interactions médicament-médicament	16
8.3 Interactions médicament-aliment	17
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	17
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	17
8.6 Interactions médicament-style de vie	17
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
9.1 Mode d'action	17
9.2 Pharmacodynamique	18
9.3 Pharmacocinétique	18
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	20
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22

12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
13	ESSAIS CLINIQUES.....	23
13.1	Plan et données démographiques de l'étude.....	23
13.2	Résultats de l'étude.....	24
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	25
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	27

VEKLURY (remdésivir), indiqué pour :

- le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur VEKLURY, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments, à l'adresse :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VEKLURY (remdésivir) est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 12 ans et d'un poids corporel < 40 kg) : L'innocuité et l'efficacité de VEKLURY n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans et pesant moins de 40 kg. Par conséquent, Santé Canada n'a autorisé aucune indication dans cette population.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après l'expérience clinique, il n'y a aucune différence sur le plan de la réponse au traitement entre les patients âgés et ceux plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

VEKLURY est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients de sa formulation (y compris les ingrédients non médicinaux) ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète de ces ingrédients, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

L'utilisation de VEKLURY est réservée aux établissements de soins de santé, là où une surveillance étroite des patients peut être exercée.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de leur DFGe avant l'instauration d'un traitement par VEKLURY et d'un suivi pendant qu'ils le reçoivent, selon les besoins cliniques. VEKLURY ne doit pas être instauré chez les patients ayant un DFGe < 30 mL/min. VEKLURY

doit être interrompu immédiatement chez les patients ayant un DFG_e < 30 mL/min (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de leur fonction hépatique avant l'instauration d'un traitement par VEKLURY et d'un suivi pendant qu'ils le reçoivent, selon les besoins cliniques. VEKLURY ne doit pas être instauré chez les patients présentant un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). VEKLURY doit être interrompu chez tout patient qui présente un taux d'ALAT ≥ 5 fois la LSN pendant le traitement (il peut toutefois être réinstauré lorsque le taux d'ALAT est < 5 fois la LSN) 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, de la phosphatase alcaline ou du rapport international normalisé [RIN] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés lors des essais cliniques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et adolescents (≥ 12 ans et d'un poids corporel ≥ 40 kg)

La posologie recommandée de VEKLURY chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg est la suivante :

- Jour 1 – une dose d'attaque de 200 mg de VEKLURY administrée par perfusion intraveineuse;
- Jour 2 et suivants – une dose de 100 mg de VEKLURY administrée une fois par jour par perfusion intraveineuse.

La durée totale du traitement doit être d'au moins 5 jours et d'au plus 10 jours.

Enfants (< 12 ans ou d'un poids corporel < 40 kg)

Santé Canada n'a autorisé aucune indication dans cette population.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune modification posologique de VEKLURY n'est requise chez les patients de plus de 65 ans (voir **INDICATIONS, Gériatrie et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de VEKLURY n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale. VEKLURY ne doit pas être administré aux patients ayant un DFG_e < 30 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de VEKLURY n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être faite dans le cas des patients présentant une insuffisance hépatique. VEKLURY ne doit pas être instauré chez les patients présentant un taux initial d'ALAT ≥ 5 fois la LSN (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

3.3 Administration

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution)

Pour administration intraveineuse.

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

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion doit être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Préparation de la dose**.

Tableau 1 Débit de perfusion recommandé après reconstitution et dilution de VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion

Volume du sac à 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

VEKLURY – Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL)

Pour administration intraveineuse.

VEKLURY – Solution doit être 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 section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Préparation de la dose**.

Tableau 2 Débit de perfusion recommandé après dilution de VEKLURY – Solution

Volume du sac à 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

3.4 Préparation de la dose

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution)

Préparer la solution pour perfusion dans des conditions aseptiques et le jour même de son administration. Avant l'administration, VEKLURY doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de décoloration chaque fois que la solution et son contenant le permettent. En présence de particules ou d'une décoloration, la solution doit être jetée et une nouvelle solution doit être préparée.

VEKLURY doit être reconstitué avec 19 mL d'eau stérile pour préparations injectables, puis dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection, avant d'être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 120 minutes.

Préparation de la solution pour perfusion VEKLURY

Reconstitution

Extraire du lieu de conservation du médicament le nombre requis de flacons à usage unique. Pour chaque flacon :

- Reconstituer de façon aseptique VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion en y ajoutant, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de taille adéquate pour chaque flacon, 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.
- Agiter de nouveau le flacon pendant 30 secondes si son contenu n'est pas complètement dissous, puis laisser reposer le contenu pendant 2 à 3 minutes. Répéter cette procédure au besoin, 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 la solution immédiatement après reconstitution.

Dilution

Des précautions doivent être prises pour prévenir 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 conseillé de toujours administrer les médicaments intraveineux immédiatement après leur préparation, dans la mesure du possible.

- À l'aide du tableau 3, déterminer le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à prélever du sac à perfusion.

Tableau 3 Instructions de dilution recommandées après reconstitution de VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion

Dose de VEKLURY	Volume du sac à perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à utiliser	Volume à prélever du sac à perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et à jeter	Volume requis 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 : Le volume de 100 mL doit être réservé aux patients dont l'apport liquidien est rigoureusement restreint, comme les patients souffrant d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou d'insuffisance rénale.

- Utiliser une seringue et une aiguille de taille adéquate pour prélever du sac à perfusion le volume requis de chlorure de sodium à 9 mg/mL et le jeter, conformément au tableau 3.
- Utiliser une seringue et une aiguille de taille adéquate pour prélever le volume requis de VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion reconstitué, conformément au tableau 3. Jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon de VEKLURY.
- Transférer le volume requis de VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion reconstitué dans le sac à perfusion sélectionné.
- Retourner doucement le sac à perfusion 20 fois pour mélanger la solution qu'il contient. Ne pas agiter.
- La solution préparée reste stable jusqu'à 4 heures à une température inférieure à 25 °C ou jusqu'à 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 à 9 mg/mL.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences des autorités locales.

VEKLURY – Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL)

Préparer la solution pour perfusion dans des conditions aseptiques et le jour même de son administration. Avant l'administration, VEKLURY doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de décoloration chaque fois que la solution et son contenant le permettent. En présence de particules ou d'une décoloration, la solution doit être jetée et une nouvelle solution doit être préparée.

VEKLURY doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection, avant d'être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 120 minutes.

Préparation de la solution pour perfusion VEKLURY

Dilution

Des précautions doivent être prises pour prévenir 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 conseillé de toujours administrer les médicaments intraveineux immédiatement après leur préparation, dans la mesure du possible.

Extraire du lieu de conservation du médicament le nombre requis de flacons à usage unique. Pour chaque flacon :

- Laisser réchauffer à la 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 pour perfusion.
- Déterminer, à l'aide du tableau 4, le volume de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à prélever du sac à perfusion.

Tableau 4 Instructions de dilution recommandées pour VEKLURY – Solution

Dose de VEKLURY	Volume du sac à perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à utiliser	Volume à prélever du sac à perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et à jeter	Volume requis de VEKLURY
200 mg (2 flacons)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 flacon)		20 mL	20 mL

- Prélever du sac à perfusion, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de taille adéquate, le volume requis de chlorure de sodium à 9 mg/mL et le jeter, conformément au tableau 4.
- Prélever du flacon le volume requis de la solution VEKLURY à l'aide d'une seringue de taille adéquate, 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 de VEKLURY pour injection au-dessus du niveau de la solution.
 - Retourner le flacon et prélever dans la seringue le volume requis de la solution VEKLURY. Davantage de force doit être appliquée pour prélever les 5 derniers millilitres de solution.
- Jeter toute solution non utilisée restant dans le flacon de VEKLURY.
- Transférer le volume requis de la solution VEKLURY dans le sac à perfusion.
- Retourner doucement le sac à perfusion 20 fois pour mélanger la solution qu'il contient. Ne pas agiter.
- La solution pour perfusion diluée préparée reste stable jusqu'à 4 heures à une température inférieure à 25 °C ou jusqu'à 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 à 9 mg/mL.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences des autorités locales.

4 SURDOSAGE

Le traitement en cas de surdosage de VEKLURY doit comporter des mesures générales de soutien, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de VEKLURY.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique, concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	<p>Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution)</p> <p>Chaque flacon de VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion contient 100 mg de remdésivir. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg/mL de remdésivir sous forme de solution.</p> <p>La poudre est de couleur blanche à blanc cassé ou jaune.</p> <p>VEKLURY est conditionné dans un flacon en verre transparent de type 1 muni d'une fermeture en élastomère et d'un</p>	Sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium

	couvercle en aluminium avec capuchon amovible.	
Perfusion intraveineuse	<p>Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL)</p> <p>Chaque flacon de VEKLURY – Solution contient 100 mg de remdésivir. Chaque mL de solution contient 5 mg de remdésivir.</p> <p>La solution à diluer, à base aqueuse, est claire, incolore à jaune.</p> <p>VEKLURY est conditionné dans un flacon en verre transparent de type 1 muni d'une fermeture en élastomère et d'un couvercle en aluminium avec capuchon amovible.</p>	Sulfobutyle éther β-cyclodextrine de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau stérile pour préparations injectables.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration concomitante de VEKLURY et de phosphate de chloroquine ou de sulfate d'hydroxychloroquine est déconseillée, compte tenu de données d'essais *in vitro* mettant en évidence l'effet antagoniste de la chloroquine sur l'activation métabolique intracellulaire et sur l'activité antivirale de VEKLURY.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des élévations des transaminases ont été observées dans les essais cliniques portant sur VEKLURY, notamment chez des volontaires sains et des patients atteints de la COVID-19. Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de leur fonction hépatique avant l'instauration d'un traitement avec VEKLURY et d'une surveillance pendant le traitement, selon

l'appréciation clinique. Aucune étude clinique portant sur VEKLURY n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. VEKLURY ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, à moins que les avantages potentiels l'emportent sur les risques.

- Le traitement avec VEKLURY ne doit pas être instauré chez les patients présentant un taux initial d'ALAT ≥ 5 fois la LSN.
- VEKLURY doit être interrompu chez tout patient qui présente :
 - un taux d'ALAT ≥ 5 fois la LSN pendant le traitement. Il peut toutefois être réinstauré lorsque le taux d'ALAT est < 5 fois la LSN.
 - 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, de la phosphatase alcaline ou du RIN [voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés lors des essais cliniques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance hépatique**].

Fonction immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques, ont été observées pendant et après l'administration de VEKLURY. Les signes et symptômes peuvent comprendre les suivants : hypotension, hypertension, tachycardie, bradycardie, hypoxie, fièvre, dyspnée, respiration sifflante, angioœdème, éruption cutanée, nausées, vomissements, diaphorèse et frissons. Un débit de perfusion ralenti, avec une durée de perfusion maximale de 120 minutes, peut être envisagé pour éventuellement prévenir ces signes et symptômes. Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, cesser immédiatement l'administration de VEKLURY et instaurer un traitement approprié.

Fonction rénale

Dans des études menées chez le rat et le singe, une toxicité rénale grave a été observée (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie**). Le mécanisme à l'origine de cette toxicité rénale reste à clarifier. La pertinence pour les humains ne peut pas être exclue.

Le DFGe doit être déterminé chez tous les patients avant d'instaurer le traitement avec VEKLURY et pendant le traitement, selon l'appréciation clinique. VEKLURY ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un DFGe < 30 mL/min. VEKLURY doit être interrompu immédiatement si le DFGe baisse sous le seuil de 30 mL/min en cours de traitement.

VEKLURY contient du sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium. Celui-ci étant éliminé par voie rénale, il s'accumule chez les patients ayant une fonction rénale diminuée et peut donc aggraver l'état de cette fonction. Par conséquent, VEKLURY ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un DFGe < 30 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'humain concernant l'effet de VEKLURY sur la fertilité. Chez des rats mâles, le traitement avec le remdésivir n'a eu aucun effet sur l'accouplement ou la

fertilité. Chez des rates, une altération de la fertilité a toutefois été observée (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction**). La pertinence de ces conclusions pour les humains reste à déterminer.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Les données relatives à l'utilisation de VEKLURY chez les femmes enceintes sont limitées, sinon inexistantes. Les études menées chez l'animal sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur la toxicité pour la reproduction (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction**). VEKLURY ne doit pas être administré pendant la grossesse, à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

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

6.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si VEKLURY est excrété dans le lait maternel ou s'il a des effets sur le nourrisson allaité ou sur 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 remdésivir. Il est donc possible que le remdésivir ou ses métabolites soient excrétés dans le lait d'animaux en lactation.

En raison du risque de transmission virale aux nourrissons testés négatifs au SRAS-CoV-2 et compte tenu des effets indésirables éventuels du médicament chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit de cesser le traitement avec VEKLURY ou de s'en abstenir, en prenant en considération les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant par rapport aux bienfaits du traitement pour la mère.

6.1.3 Pédiatrie

Enfants (< 12 ans et d'un poids corporel < 40 kg) : L'innocuité et l'efficacité de VEKLURY n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans et pesant moins de 40 kg. Par conséquent, Santé Canada n'a autorisé aucune indication dans cette population.

6.1.4 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après l'expérience clinique, il n'y a aucune différence sur le plan de la réponse au traitement entre les patients âgés et ceux plus jeunes.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

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

7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables relevés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas non plus être comparés aux taux mesurés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements issus d'essais cliniques sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables énumérés dans le tableau 6 (ci-dessous) sont classés par système d'organes et par fréquence. Les taux de fréquence sont définis comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$).

Tableau 6 Tableau récapitulatif 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>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Éruption cutanée
<i>Lésions, intoxications et complications d'interventions</i>	
Rare	Réaction liée à la perfusion

7.3 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Élévation des transaminases

Dans les études chez des volontaires sains, les élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou des deux à la fois chez des sujets ayant reçu VEKLURY étaient de grade 1 (10 %) ou de grade 2 (4 %). Dans une étude clinique menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo portant sur des patients atteints de la COVID-19 (étude NIAID ACTT-1), l'incidence des événements indésirables sans gravité de grade ≥ 3 , prenant la forme d'élévations de l'ALAT, de l'ASAT ou des deux à la fois, était de 4 % chez les patients recevant VEKLURY, par rapport à 6 % chez les patients recevant le placebo. Dans une étude clinique multicentrique ouverte avec répartition aléatoire (étude GS-US-540-5773) menée chez des patients hospitalisés gravement touchés par la COVID-19 et traités avec VEKLURY pendant 5 (n = 200) ou 10 jours (n = 197), des anomalies biologiques de tout grade ($\geq 1,25$ fois la LSN) prenant la forme d'élévations des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues chez 40 % et 42 % des patients recevant VEKLURY, respectivement. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 ($\geq 5,0$ fois la LSN) prenant la forme d'une élévation de l'ASAT

combinée à une élévation de l'ALAT sont survenues chez 7 % des patients recevant VEKLURY. Dans une autre étude clinique multicentrique ouverte avec répartition aléatoire (étude GS-US-540-5774) menée auprès de patients hospitalisés modérément touchés par la COVID-19 et traités avec VEKLURY pendant 5 (n = 191) ou 10 jours (n = 193), des anomalies biologiques de tout grade prenant la forme d'élévations des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues chez 32 % et 33 % des patients recevant VEKLURY, respectivement, contre 33 % et 39 % des patients recevant des soins standard (n = 200), respectivement. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 , sous la forme d'élévations des taux d'ASAT et d'ALAT, sont survenues chez 2 % et 3 % des patients recevant VEKLURY, respectivement, contre 6 % et 7 % des patients recevant des soins standard.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Aucune étude clinique sur les interactions n'a été menée avec VEKLURY. Le risque global d'interactions n'est actuellement pas connu; les patients doivent donc demeurer sous surveillance étroite pendant toute la durée du traitement avec VEKLURY. En raison de l'antagonisme observé *in vitro*, l'administration concomitante de VEKLURY et de phosphate de chloroquine ou de sulfate d'hydroxychloroquine est déconseillée.

8.2 Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur VEKLURY

L'administration concomitante de VEKLURY et de phosphate de chloroquine ou de sulfate d'hydroxychloroquine est déconseillée, compte tenu de données d'essais *in vitro* mettant en évidence l'effet antagoniste de la chloroquine sur l'activation métabolique intracellulaire et sur l'activité antivirale du remdésivir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Activité antivirale**).

VEKLURY ne doit pas être administré avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

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

Le potentiel d'interaction de VEKLURY avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la voie hydrolytique (estérases), ou avec le CYP2C8, le CYP2D6 ou le CYP3A4, n'a pas été étudié. Le risque d'une interaction pertinente sur le plan clinique n'est pas connu. Des inhibiteurs puissants peuvent entraîner une augmentation de l'exposition à VEKLURY. L'utilisation d'inducteurs puissants (p. ex., la rifampicine) pourrait abaisser les concentrations plasmatiques de VEKLURY et n'est donc pas recommandée.

La dexaméthasone serait un inducteur modéré du CYP3A et de la P-gp. L'induction est fonction de la dose et survient après des doses multiples. Il est peu probable que la dexaméthasone ait un effet cliniquement significatif sur VEKLURY, étant donné que le coefficient d'extraction

hépatique de VEKLURY est modéré ou élevé et que son utilisation comme traitement de la COVID-19 est de courte durée.

Effets de VEKLURY sur d'autres médicaments

In vitro, le remdésivir est un inhibiteur du CYP3A4 et des OATP 1B1 et 1B3. La pertinence clinique de ces interactions médicamenteuses *in vitro* n'a pas été établie. VEKLURY peut augmenter de façon transitoire les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats du CYP3A ou des OATP 1B1 et 1B3. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet; il peut toutefois être suggéré d'administrer les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 ou des OATP 1B1 et 1B3 au moins 2 heures après VEKLURY. *In vitro*, le remdésivir s'est révélé être un inducteur du CYP1A2 et un inducteur potentiel du CYP3A. L'administration concomitante de VEKLURY et de substrats du CYP1A2 ou du CYP3A4 à indice thérapeutique étroit peut entraîner une perte de leur efficacité.

La dexaméthasone est un substrat du CYP3A4, lequel est inhibé par le remdésivir. Il est toutefois peu probable que l'effet inhibiteur exercé sur le CYP3A4, qui est exercé par VEKLURY du fait de sa clairance rapide après administration intraveineuse, ait un effet significatif sur l'exposition à la dexaméthasone.

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions de VEKLURY avec les aliments n'ont pas été établies.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions de VEKLURY avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions de VEKLURY avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

8.6 Interactions médicament-style de vie

Les interactions de VEKLURY avec le style de vie n'ont pas été établies.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le remdésivir est un promédicament analogue nucléotidique de l'adénosine, qui pénètre dans les cellules hôtes où il est converti en métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif. Le triphosphate de remdésivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et entre en compétition avec le substrat naturel de l'ATP pour son incorporation dans les chaînes d'ARN viral en formation par l'ARN polymérase ARN-dépendante encodée dans le SRAS-CoV-2, ce qui entraîne la terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN viral au cours de la réplication.

9.2 Pharmacodynamique

Activité antivirale

Dans des cellules épithéliales respiratoires humaines de surface, le remdésivir a présenté une activité *in vitro* contre un isolat clinique du SRAS-CoV-2 avec une concentration efficace à 50 % (CE₅₀) de 9,9 nM 48 heures après la fin du traitement. Les valeurs de la CE₅₀ du remdésivir contre SRAS-CoV-2 dans les cellules Vero étaient respectivement de 137 nM et de 750 nM 24 et 48 heures après la fin du traitement. L'activité antivirale du remdésivir était antagonisée par le phosphate de chloroquine de façon dose-dépendante lorsque les deux médicaments étaient incubés ensemble à des concentrations cliniquement pertinentes dans des cellules épithéliales humaines de type 2 (HEp-2) infectées par le virus respiratoire syncytial (VRS). Des valeurs supérieures de la CE₅₀ du remdésivir 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 remdésivir dans les cellules épithéliales bronchiques humaines normales.

Effets sur l'électrocardiogramme

Allongement de l'intervalle QT

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

Résistance

Le profil de résistance au remdésivir en culture cellulaire du virus de l'hépatite murine (MHV) a mis en évidence 2 substitutions (F476L et V553L) dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante au niveau des résidus conservés dans tous les coronavirus (CoV); ces substitutions ont eu pour effet de réduire de 5,6 fois la sensibilité au remdésivir. L'introduction des substitutions correspondantes (F480L et V557L) dans les résidus de SRAS-CoV a eu pour effet de réduire de 6 fois la sensibilité au remdésivir en culture cellulaire et d'atténuer la pathogenèse du SRAS-CoV dans un modèle de souris.

Le développement d'une résistance du SRAS-CoV-2 au remdésivir n'a pas été évalué en culture cellulaire à ce jour. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant le développement d'une résistance du SRAS-CoV-2 au remdésivir.

9.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du remdésivir ont été étudiées chez des volontaires sains. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients atteints de la COVID-19.

Absorption : Les propriétés pharmacocinétiques du remdésivir et de son principal métabolite circulant, GS-441524, ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé. Après l'administration intraveineuse du schéma posologique pour adulte de remdésivir, 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 1,5 à 2,0 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes.

Distribution : Le taux de liaison du remdésivir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 88 %. Le taux de liaison du GS-441524 aux protéines plasmatiques humaines était faible (2 %). Après l'administration d'une dose unique de 150 mg de [¹⁴C]-remdésivir chez des

sujets sains, le ratio de radioactivité [¹⁴C] sanguine/plasmatique, qui était d'environ 0,68 15 minutes après le début de la perfusion, a ensuite augmenté pour atteindre 1,0 après 5 heures, ce qui indique une distribution différentielle du remdésivir et de ses métabolites dans le plasma ou les constituants cellulaires du sang.

Métabolisme : Le remdésivir est largement métabolisé pour former (au niveau intracellulaire) l'analogue de nucléoside triphosphate GS-443902 pharmacologiquement actif. La voie d'activation métabolique fait intervenir une hydrolyse par les estérases, qui entraîne 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 rephosphorylé efficacement. L'étude du bilan massique chez l'humain révèle également la présence dans le plasma d'un métabolite principal dont l'identité est actuellement inconnue (M27).

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

Interactions : Le potentiel d'interaction du remdésivir 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 pertinente sur le plan clinique n'est pas connu.

Le remdésivir a inhibé le CYP3A4 *in vitro* (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). À des concentrations physiologiquement pertinentes (état d'équilibre), le remdésivir ou ses métabolites GS-441524 et GS-704277 n'ont pas inhibé les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 *in vitro*. Le remdésivir peut toutefois inhiber de façon transitoire les CYP2B6, 2C8, 2C9 et 2D6 le premier jour de son 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 remdésivir n'a pas été étudié.

Le remdésivir s'est comporté comme un inducteur du CYP1A2 et un inducteur potentiel du CYP3A4, mais pas du CYP2B6 *in vitro* (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Les données *in vitro* ne révèlent pas d'inhibition cliniquement pertinente des UDP-glucuronyltransférases (UGT) 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 ou 2B7 par le remdésivir ou ses métabolites GS-441524 et GS-704277.

In vitro, le remdésivir a inhibé les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). Aucune donnée n'est disponible concernant l'inhibition des transporteurs OAT1, OAT3 ou OCT2 par le remdésivir.

In vitro, à des concentrations physiologiquement pertinentes, le remdésivir et ses métabolites n'ont pas inhibé la P-gP et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

Populations particulières et états pathologiques

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

Enfants : La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les enfants.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du remdésivir et du GS-441524 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée. Le rôle du foie dans le métabolisme du remdésivir n'est pas connu.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du remdésivir et du GS-441524 chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Une faible proportion du remdésivir est éliminée dans l'urine sous forme inchangée, mais son principal métabolite, GS-441524, est, quant à lui, éliminé par voie rénale, ce qui signifie que les taux de métabolites dans le plasma pourraient augmenter chez les patients dont la fonction rénale est altérée. L'excipient sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium étant éliminé par voie rénale, il s'accumule chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Le remdésivir ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un DFG_e < 30 mL/min.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution)

Durée de conservation des flacons avant ouverture

36 mois

Conserver la solution à une température inférieure à 30 °C

Solution reconstituée et diluée pour perfusion

Après dilution, la solution pour perfusion de remdésivir se conserve jusqu'à 4 heures à une température inférieure à 25 °C ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après reconstitution, le produit médicamenteux doit être dilué immédiatement.

VEKLURY – Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL)

Durée de conservation des flacons avant ouverture

12 mois

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

Solution diluée pour perfusion

Après dilution, la solution pour perfusion de remdésivir se conserve jusqu'à 4 heures à une température inférieure à 25 °C ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Instructions générales pour la poudre et la solution :

Après dilution, le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement. Au besoin, les sacs de solution diluée peuvent être conservés jusqu'à 4 heures à une température inférieure à 25 °C ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur. Ne pas laisser s'écouler plus de 24 heures entre la dilution et l'administration. Ne pas réutiliser la poudre lyophilisée, la solution pour injection ou la solution diluée de remdésivir inutilisée ou la conserver pour une utilisation future. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparer la solution pour perfusion dans des conditions aseptiques et le jour même de son administration. Avant l'administration, VEKLURY doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de décoloration chaque fois que la solution et son contenant le permettent. En présence de particules ou d'une décoloration, la solution doit être jetée et une nouvelle solution doit être préparée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Préparation de la dose**).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

VEKLURY (remdésivir), indiqué pour :

- le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur VEKLURY, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments, à l'adresse :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

Substance pharmaceutique

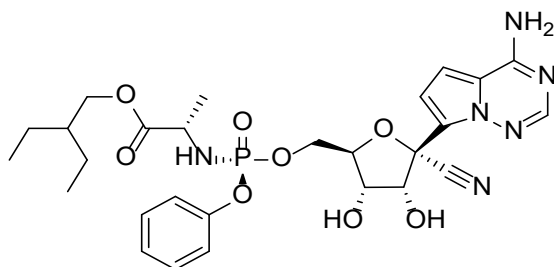
Dénomination commune : remdésivir (USAN)

Nom chimique : N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altronitril-6-O-yl]phénoxyphosphoryl)-L-alaninate de 2-éthylbutyle

Formule empirique : C₂₇H₃₅N₆O₈P

Masse moléculaire : 602,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le remdésivir est un solide de couleur blanche à blanc cassé ou jaune.

Solubilité : Le remdésivir est très légèrement soluble (0,35 mg/mL) à un pH de 2, pratiquement insoluble (0,04 mg/mL) à un pH de 4 et pratiquement insoluble (0,03 mg/mL) à un pH de 7. Le coefficient de partage *n*-octanol/eau (log P) est de 3,2, et la constante de dissociation (pK_a), de 3,3.

13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de VEKLURY ont été évaluées dans le cadre de l'étude décrite ci-dessous.

13.1 Plan et données démographiques de l'étude

Étude NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Dans une étude clinique menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, VEKLURY a été évalué à raison de 200 mg administrés en une seule dose au jour 1, suivis d'une dose de 100 mg une fois par jour pendant un maximum de 9 jours (soit une période de traitement par perfusion intraveineuse d'au plus 10 jours) chez des patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 montrant des signes d'atteinte des voies respiratoires inférieures.

Tableau 7 Résumé des données démographiques des patients de l'étude NIAID ACTT-1

Caractéristiques	Étude NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)		
	Tous n = 1063	VEKLURY (remdésivir) n = 541	Placebo n = 522
Patients atteints d'une maladie légère ou modérée (définie par une SpO ₂ > 94 % et une fréquence respiratoire < 24 respirations/min sans oxygène d'appoint) – nombre (%)	120 (11,3)	63 (11,6)	57 (10,9)
Patients atteints d'une maladie grave (définie par une SpO ₂ ≤ 94 % à l'air ambiant ou une fréquence respiratoire ≥ 24 respirations/min et nécessitant un supplément d'oxygène ou un soutien respiratoire) – nombre (%)	943 (88,7)	478 (88,4)	465 (89,1)
Âge moyen de référence (années)	58,9	58,6	59,2
Patients âgés de 65 ans et plus (%)	36,0	34,6	37,9
Sexe			
Masculin (%)	64,3	65,1	63,6
Féminin (%)	35,7	34,9	36,4
Race ou ethnicité (%)			
Blanche	53,2	51,6	54,8
Noire	20,6	20,0	21,3
Asiatique	12,6	14,2	10,9
Affections coexistantes (%)			
Hypertension	49,6	49,3	49,9
Obésité	37,0	37,7	36,2

Diabète de type 2	29,7	30,6	28,7
Coronaropathie	11,6	13,0	10,0
Patients ont reçu un traitement de 10 jours par VEKLURY – nombre (%)		180 (33,0)	

13.2 Résultats de l'étude

Le paramètre d'évaluation principal était l'intervalle de rétablissement dans les 28 jours suivant la répartition au hasard, défini soit par 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 soient requis. Dans une analyse réalisée après que tous les patients eurent été suivis pendant 14 jours, l'intervalle médian de rétablissement dans la population globale était de 11 jours dans le groupe VEKLURY, contre 15 jours dans le groupe placebo (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 la forme grave de la maladie, l'intervalle de rétablissement était de 12 jours dans le groupe VEKLURY, contre 18 jours dans le groupe placebo (taux de rétablissement, 1,37 [IC à 95 % : 1,15 à 1,63]; tableau 8). Le bienfait clinique de VEKLURY était le plus manifeste au jour 1 chez les patients qui recevaient de l'oxygène, mais n'étaient pas sous ventilation (taux de rétablissement, 1,47 [IC à 95 % : 1,17 à 1,84]). En ce qui concerne les patients sous ventilation mécanique ou sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), aucune différence dans le taux de rétablissement n'a été observée au jour 1 entre les groupes de traitement (0,95 [IC à 95 % : 0,64 à 1,42]). Dans la strate de la forme légère ou modérée de la maladie, l'intervalle de rétablissement était le même dans les deux groupes (5 jours dans les deux groupes, VEKLURY et placebo).

Tableau 8 Résultats relatifs au rétablissement dans la strate de la forme grave de la maladie de l'étude NIAID ACTT-1

	VEKLURY (n = 476)	Placebo (n = 464)
	Intervalle de rétablissement (jours)	
Nombre de cas rétablis	282	227
Intervalle médian de rétablissement (IC à 95 %)	12 (10 à 14)	18 (15 à 21)
Taux de rétablissement (IC à 95 %) ^a	1,37 (1,15 à 1,63)	

^a Taux de rétablissement calculé à partir du modèle de Cox stratifié. Des taux de rétablissement > 1 indiquent un avantage pour VEKLURY.

Parmi les patients répartis au hasard, aucune différence quant à l'efficacité du traitement n'a été observée, peu importe qu'ils aient reçu VEKLURY dans les 10 premiers jours suivant l'apparition des symptômes ou après que plus de 10 jours se soient écoulés.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

En raison de différences en ce qui concerne les profils de métabolites, il est possible que les études sur les animaux ne puissent pas fournir toute l'information sur les risques potentiels associés à l'administration de VEKLURY.

Chez le singe rhésus et le rat, une toxicité rénale grave est survenue à la suite de l'administration intraveineuse (bolus lent) de traitements de courte durée avec le remdésivir. Chez des singes rhésus mâles exposés à des doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/jour pendant 7 jours, le traitement a donné lieu, quelle que soit la dose, à une augmentation des concentrations moyennes d'azote uréique et de créatinine, à une atrophie des tubules rénaux, à une basophilie et à l'apparition de cylindres, ainsi qu'au décès imprévu d'un animal traité à la dose de 20 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition à des doses > 3 mg/kg/jour pendant une période maximale de 4 semaines a entraîné des résultats évocateurs de la présence de lésions rénales ou d'un trouble de la fonction rénale. Les expositions systémiques (selon l'ASC) au principal métabolite circulant du remdésivir (GS-441524) correspondaient à 0,1 fois (singes recevant 5 mg/kg/jour) et à 0,3 fois (rats recevant 3 mg/kg/jour) l'exposition d'un humain à la dose humaine recommandée (DHR). En outre, la présence dans le plasma d'un métabolite principal non identifié (M27) a pu être constatée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme**). Les effets de l'exposition au M27 chez le singe rhésus et le rat ne sont pas connus. Par conséquent, les études menées chez l'animal ne donnent pas nécessairement une bonne indication des risques associés à ce métabolite.

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

Le remdésivir s'est révélé non génotoxique lors d'une batterie de tests, dont un test de mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes isolés du sang périphérique humain et un test *in vivo* du micronoyau chez le rat.

Toxicité pour la reproduction

Chez des rates, une diminution du nombre de corps lutéaux, de sites d'implantation et d'embryons viables a été observée lors de l'administration quotidienne par voie intraveineuse de remdésivir à une dose systématiquement toxique (10 mg/kg/jour) pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant la conception; les expositions au principal métabolite circulant du remdésivir (GS-441524) équivalaient à 1,3 fois l'exposition d'un humain à la DHR. Aucun effet n'a été observé à cette dose sur la capacité de reproduction des rates (accouplement, fertilité et conception).

Chez le rat et le lapin, le remdésivir a exercé peu d'effets délétères sur le développement embryofœtal à la suite de l'exposition systémique (selon l'ASC) des mères en gestation au principal métabolite circulant du remdésivir (GS-441524), qui équivalaient à jusqu'à 4 fois l'exposition d'un humain à la DHR. Les taux de malformations vertébrales observés chez le rat et le lapin étaient plus élevés que chez les témoins historiques.

Chez le rat, aucun effet délétère n'a été observé sur le développement prénatal et postnatal lors d'expositions systémiques (ASC) au principal métabolite circulant du remdésivir (GS-441524) similaires à celle d'un humain à la DHR.

On ignore si l'analogue de nucléoside triphosphate actif GS-443902 et le principal métabolite 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 associés à ces métabolites.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT



**Remdésivir pour injection,
Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution)**

**Solution de remdésivir pour injection,
Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL)**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **VEKLURY** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. L'information présentée ici n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **VEKLURY**.

Pourquoi VEKLURY est-il utilisé?

La substance active de VEKLURY est le remdésivir. Il s'agit d'un médicament antiviral utilisé pour traiter la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). VEKLURY sera administré aux personnes atteintes de la COVID-19. Il convient aux adultes et aux adolescents (âgés de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg). Il sera uniquement administré aux patients souffrant d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie pour les aider à respirer.

VEKLURY a été approuvé *avec conditions* (AC-C) pour l'indication décrite ci-après. Cela signifie que le médicament a été approuvé au terme du processus d'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant s'est engagé à entreprendre d'autres études pour s'assurer que le médicament fonctionne comme il le devrait. Pour de plus amples renseignements, consultez votre professionnel de la santé.

VEKLURY est indiqué pour :

- le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg) qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement si un médicament permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou potentiellement mortelle. Des données cliniques

prometteuses doivent toutefois indiquer que le médicament est efficace, d'une grande qualité et qu'il présente relativement peu de danger. Le médicament doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sécuritaire que les traitements existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, de soumettre leur produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il fonctionne comme il se doit, de surveiller activement le rendement du médicament après sa vente et de communiquer leurs résultats à Santé Canada.

Comment VEKLURY agit-il?

La COVID-19 est causée par un virus de la famille des coronavirus. VEKLURY empêche le virus de se multiplier dans les cellules et donc dans l'organisme. Il peut ainsi aider votre organisme à combattre l'infection virale et contribuer à accélérer votre rétablissement.

Quels sont les ingrédients de VEKLURY?

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution) :

Ingrédient médicinal : remdésivir. Chaque flacon contient une dose de 100 mg de remdésivir.
Ingrédients non médicinaux : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

VEKLURY – Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL) :

Ingrédient médicinal : remdésivir. Chaque flacon contient une dose de 100 mg de remdésivir.
Ingrédients non médicinaux : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

VEKLURY se présente dans les formes posologiques suivantes :

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution) :

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à blanc cassé à jaune, à reconstituer et à diluer ensuite dans une solution de chlorure de sodium avant son administration par perfusion intraveineuse. Il est offert en flacon de verre transparent à dose unique.

VEKLURY – Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL) :

VEKLURY – Solution se présente sous la forme d'une solution à base aqueuse claire, incolore à jaune, à diluer dans une solution de chlorure de sodium avant son administration par perfusion intraveineuse. Il est offert en flacon de verre transparent à dose unique.

N'utilisez pas VEKLURY si :

- vous êtes allergique au remdésivir ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir ci-dessus, **Quels sont les ingrédients de VEKLURY?**).

Pour contribuer à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte du médicament, parlez avec votre professionnel de la santé avant de prendre VEKLURY. Discutez avec lui de tout état ou problème de santé que vous pourriez présenter, y compris si :

- vous avez des problèmes de foie. Certaines personnes ont présenté une élévation des

enzymes hépatiques après avoir reçu VEKLURY. Votre médecin vous fera passer des analyses de sang avant de commencer le traitement pour vérifier s'il peut vous être administré en toute sécurité;

- vous avez des problèmes de reins. Certaines personnes souffrant de problèmes rénaux graves ne doivent pas recevoir ce médicament. Votre médecin vous fera passer des analyses de sang avant de commencer le traitement pour vérifier s'il peut vous être administré en toute sécurité;
- vous présentez une réaction après la perfusion. VEKLURY peut provoquer des réactions allergiques ou d'autres réactions après la perfusion. Les symptômes peuvent se manifester sous différentes formes :
 - Modification de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque
 - Faible taux d'oxygène dans le sang
 - Température élevée
 - Essoufflement, respiration sifflante
 - Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème)
 - Éruption cutanée
 - Mal de cœur (nausées)
 - Transpiration
 - Frissons

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

Autres mises en garde à connaître :

Analyses de sang avant et pendant le traitement

Si VEKLURY vous est prescrit, vous passerez des analyses de sang avant que le traitement ne débute. Les patients traités avec VEKLURY devront aussi passer des analyses de sang pendant leur traitement, selon une fréquence déterminée par leur professionnel de la santé. Ces analyses visent à dépister les problèmes de reins ou de foie. Si, en cours de traitement, vos reins ou votre foie montrent des signes de lésions, VEKLURY sera interrompu. Voir ci-dessous, **Quels sont les effets secondaires possibles de VEKLURY?**

Si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir :

Si vous êtes enceinte ou s'il est possible que vous le soyez, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère. L'information actuellement disponible est insuffisante pour établir avec certitude que VEKLURY peut être administré sans danger pendant la grossesse. VEKLURY sera uniquement administré si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour la mère et l'enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par VEKLURY.

Si vous allaitez ou prévoyez de le faire :

Si vous allaitez, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère. On ne sait toujours pas si VEKLURY ou le coronavirus 2019 (Cov-19) sont excrétés dans le lait maternel humain, pas plus que l'on connaît les effets qu'ils pourraient avoir sur le nourrisson ou sur la production de lait. Votre médecin vous aidera à déterminer si vous devez poursuivre l'allaitement ou commencer à prendre VEKLURY. Vous devrez considérer les bienfaits que vous pourriez retirer du traitement par rapport aux avantages et aux risques pour la santé de votre enfant liés à l'allaitement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

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

Certains médicaments, comme le midazolam, doivent être pris au moins deux heures après VEKLURY, car ce dernier peut modifier leur action.

VEKLURY peut modifier la façon dont certains médicaments (p. ex., théophylline ou midazolam) agissent.

On ne sait pas encore si VEKLURY interagit avec d'autres médicaments. Votre équipe soignante surveillera votre état afin de détecter tout signe d'une interaction médicamenteuse.

Comment VEKLURY vous est-il administré?

VEKLURY vous sera administré par un(e) infirmier/ère ou un médecin, en goutte-à-goutte dans une veine (*perfusion intraveineuse*), sur une période de 30 à 120 minutes, une fois par jour. Vous serez surveillé étroitement pendant votre traitement.

Dose habituelle :

Dose recommandée :

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

Vous recevrez VEKLURY tous les jours, pendant au moins 5 jours. Votre médecin peut prolonger le traitement pour un total de 10 jours maximum.

Surdosage :

Si vous pensez avoir reçu trop de VEKLURY, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même s'il n'y a pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, informez-en immédiatement votre infirmier/ère ou votre médecin. Si vous avez d'autres questions au sujet de l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin, pharmacien/ne ou infirmier/ère.

Quels sont les effets secondaires possibles de VEKLURY?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir en prenant VEKLURY. Si vous manifestez des effets secondaires qui ne figurent pas dans la liste, prenez contact avec votre professionnel de la santé.

Comme tout autre médicament, VEKLURY peut causer des effets secondaires, mais il est possible que vous n'en présentiez aucun.

Effets secondaires très fréquents

(pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

- Les analyses sanguines peuvent révéler une élévation des enzymes du foie, appelées *transaminases*.

Effets secondaires fréquents

(pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- Maux de tête
- Mal de cœur (nausées)
- Éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
<p>RARE (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)</p> <p>Réactions allergiques ou autres réactions après la perfusion. Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modification de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque • Faible taux d'oxygène dans le sang • Température élevée • Essoufflement, respiration sifflante 		✓ ✓ ✓ ✓	
<ul style="list-style-type: none"> • Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioœdème) • Éruption cutanée • Mal de cœur (nausées) • Transpiration • Frissons 		✓ ✓ ✓ ✓	

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent au point de nuire à vos activités quotidiennes, prenez contact avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web consacrée à la Déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la méthode de déclaration en ligne, par courriel ou par télécopie; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la façon de prendre vos effets secondaires en charge, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

VEKLURY – Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/mL après reconstitution) :

- **Avant utilisation**, conserver le produit à une température inférieure à 30 °C.
- **Après reconstitution**, VEKLURY doit être dilué immédiatement.
- **Après dilution**, VEKLURY doit être utilisé immédiatement. Au besoin, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 4 heures à des températures inférieures à 25 °C ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur. Ne pas laisser s'écouler plus de 24 heures entre la dilution et l'administration.

VEKLURY – Solution, 100 mg/20 mL (5 mg/mL) :

- **Avant utilisation**, conserver la solution VEKLURY non ouverte 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. Au besoin, les poches de solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 4 heures à des températures inférieures à 25 °C ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur. Ne pas laisser s'écouler plus de 24 heures entre la dilution et l'administration.

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de VEKLURY, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les « Renseignements pour le patient sur le médicament ». Ce document est accessible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) et sur celui du fabricant (www.gilead.ca), ou sur demande, en composant le 1-866-207-4267.

La présente notice a été rédigée par Gilead Sciences Canada, Inc.

Date de rédaction : 27 juillet 2020

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

VEKLURY est une marque de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2020, Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e240551-GS-000