DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕКЛУРИ™

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи.

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веклури™

Международное непатентованное или группировочное наименование: ремдесивир

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

1 флакон (20 мл препарата) содержит*:

действующее вещество ремдесивир – 100 мг;

вспомогательные вещества: бетадекса сульфобутилат натрия – 6000 мг, вода для инъекций – 16360 мг, хлористоводородная кислота и натрия гидроксид q.s. до целевого pH.

1 мл препарата содержит*:

действующее вещество ремдесивир – 5 мг;

вспомогательные вещества: бетадекса сульфобутилат натрия – 300 мг, вода для инъекций – 818 мг, хлористоводородная кислота и натрия гидроксид q.s. до целевого pH.

*Количество действующего и вспомогательных веществ указано без 6 % избытка.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство.

КОД АТХ: не присвоен.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ремдесивир является аденозиновым нуклеотидным пролекарством, которое метаболизируется в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК.

Противовирусная активность

Ремдесивир проявлял противовирусную активность *in vitro* в отношении клинического изолята вируса SARS-CoV-2 в первичных эпителиальных клетках дыхательных путей человека с полумаксимальной эффективной концентрацией вещества (EC_{50}) 9,9 нМ через 48 часов с момента начала лечения. Значения EC_{50} ремдесивира в отношении SARS-CoV-2 в клетках Vero составляли 137 нМ через 24 часа и 750 нМ через 48 часов с момента начала лечения. Хлорохина фосфат оказывал дозозависимое антагонистическое влияние на противовирусную активность ремдесивира, когда два препарата совместно инкубировались в клинически значимых концентрациях в клетках HEp-2, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом. Более высокие значения EC_{50} ремдесивира наблюдались при увеличении концентрации хлорохина фосфата. Повышение концентрации хлорохина фосфата снижало образование ремдесивира трифосфата в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека.

Резистентность

В культивируемых клетках устойчивость к ремдесивиру с использованием вируса гепатита мыши (коронавирус грызунов) определялась развитием двух замен (F476L и V553L) в РНК-зависимой РНК-полимеразе вируса в остатках, сохранившихся во всех коронавирусах, что способствовало 5,6-кратному снижению восприимчивости к ремдесивиру. При введении аналогичных замен (F480L и V557L) в образец вируса SARS-CoV было продемонстрировано 6-кратное снижение восприимчивости к ремдесивиру в культивируемых клетках, а патогенность вируса SARS-CoV на мышиной модели была ослаблена.

На сегодняшний день не оценивалось развитие устойчивости вируса SARS-CoV-2 к ремдесивиру в культивируемых клетках. Клинические данные о развитии резистентности вируса SARS-CoV-2 к ремдесивиру отсутствуют.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства ремдесивира изучались на здоровых добровольцах. Данные о фармакокинетике у пациентов с COVID-19 отсутствуют.

Всасывание

Фармакокинетические параметры ремдесивира и его преобладающего циркулирующего метаболита GS-441524 оценивались у здоровых взрослых добровольцев. После внутривенного введения ремдесивира взрослым пиковая концентрация в плазме крови наблюдалась в конце инфузии независимо от дозы и после этого быстро снижалась с периодом полувыведения около 1 часа. Максимальные концентрации метаболита GS-441524 в плазме крови наблюдались через 1,5–2,0 часа после начала 30-минутной инфузии.

Распределение

Ремдесивир примерно на 88% связывается с белками плазмы человека. Связывание метаболита GS-441524 с белками плазмы человека низкое (2%). После однократного введения 150 мг ^{14}C-меченного ремдесивира здоровым добровольцам отношение ^{14}C-радиоактивности в крови к плазме составляло около 0,68 через 15 минут после начала инфузии, увеличивалось с течением времени, достигая отношения 1,0 через 5 часов, что указывает на дифференциальное распределение ремдесивира и его метаболитов в плазме или клеточных компонентах крови.

Метаболизм

Ремдесивир экстенсивно метаболизируется до фармакологически активного аналога нуклеозидтрифосфата GS-443902 (образуется внутриклеточно). Путь метаболической активации включает гидролиз эстеразами, который приводит к образованию промежуточного метаболита GS-704277. Расщепление фосфорамидата с последующим фосфорилированием ведет к образованию активного трифосфата GS-443902. Дефосфорилирование всех фосфорилированных метаболитов может привести к образованию нуклеозидного метаболита GS-441524, который может повторно не эффективно фосфорилироваться. Исследование балансом масс у человека также указывает на наличие в плазме неидентифицированного основного метаболита (M27).

Выведение

После однократного внутривенного введения 150 мг ^{14}C-меченного ремдесивира средний общий показатель выведения дозы составил 92%, при этом выведение через почки и кишечник составило около 74% и 18% соответственно. Основная часть дозы ремдесивира, выводимая с мочой, состояла из метаболита GS-441524 (49%) и 10% составлял

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006507-141020
СОГЛАСОВАНО

ремдесивир. Эти данные показывают, что почечный клиренс является основным путем выведения метаболита GS-441524. Медиана конечного периода полувыведения ремдесивира и метаболита GS-441524 составляла приблизительно 1 и 27 часов соответственно.

Особые группы пациентов

Пол, раса и возраст

Фармакокинетические различия у людей разного пола, расы и возраста не оценивались.

Дети

Фармакокинетика препарата у пациентов детского возраста неизвестна.

Почечная недостаточность

Оценка фармакокинетики ремдесивира и метаболита GS-441524 у пациентов с почечной недостаточностью не проводилась. Ремдесивир в значительной степени не выводится в неизмененном виде с мочой, но его основной метаболит GS-441524 выводится почками, и содержание метаболитов в плазме теоретически может увеличиваться у пациентов с нарушением функции почек. Вспомогательное вещество бетадекса сульфобутилат натрия выводится почками и накапливается у пациентов со сниженной функцией почек. Препарат Веклури™ не следует назначать пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73м^2.

Печеночная недостаточность

Оценка фармакокинетики ремдесивира и метаболита GS-441524 у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась. Роль печени в метаболизме ремдесивира неизвестна.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенциал взаимодействия ремдесивира не изучался в отношении ингибирования гидролитического пути (эстераза). Возможность клинически значимого взаимодействия неизвестна.

Ремдесивир ингибировал изофермент CYP3A4 *in vitro* (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»). Ремдесивир или его метаболиты GS-441524 и GS-704277 в физиологически активных концентрациях (в равновесном состоянии) не ингибировали изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 *in vitro*. Однако, ремдесивир может временно ингибировать изоферменты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6 в первый день введения. Клиническая значимость этого ингибирования не изучалась. Возможность зависимого от времени ингибирования изоферментов системы CYP450 ремдесивиром не изучалась.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

Ремдесивир индуцировал изофермент CYP1A2 и, возможно, CYP3A4, но не CYP2B6 *in vitro* (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Данные *in vitro* указывают на отсутствие клинически значимого ингибирования уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 или UGT2B7 ремдесивиром или его метаболитами GS-441524 и GS-704277.

Ремдесивир ингибировал транспортные полипептиды органических анионов OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Отсутствуют данные об ингибировании OAT1, OAT3 или OCT2 ремдесивиром.

Ремдесивир и его метаболиты в физиологически активных концентрациях не ингибируют Р-гликопротеин и белок резистентности рака молочной железы (BCRP) *in vitro*.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены для данной популяции).
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73м^2.
- Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥5 верхних границ нормы.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Пожилые пациенты старше 65 лет (см. раздел *«Особые указания»*).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении ремдесивира у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследований на животных в отношении репродуктивной токсичности недостаточно. Ремдесивир противопоказан во время беременности.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли ремдесивир с грудным молоком, каково его влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или влияние на выработку молока.

В исследованиях на животных метаболит GS-441524 (аналог нуклеозида) был обнаружен в крови крысят, находящихся на вскармливании молоком крыс, получавших ремдесивир. Следовательно, можно предположить наличие экскреции ремдесивира и/или его метаболитов с молоком кормящих животных.

Из-за возможности передачи вируса младенцам с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 и нежелательных реакций на препарат, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии ремдесивиром с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины. Ремдесивир противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии ремдесивира на репродуктивную функцию у человека отсутствуют. У самцов крыс лечение ремдесивиром не влияло на спаривание или фертильность. Однако, у крыс-самок наблюдалось нарушение фертильности. Значимость этих данных для человека неизвестна.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для внутривенного введения.

Запрещено вводить препарат внутримышечно.

Применение ремдесивира разрешено только в медицинских учреждениях, где пациенты могут находиться под тщательным наблюдением.

Рекомендуемая доза препарата для взрослых составляет в первый день лечения 200 мг ремдесивира (2 флакона) однократно внутривенно с последующим внутривенным введением 100 мг ремдесивира (1 флакон) один раз в сутки, начиная со второго дня.

Концентрат Веклури™ разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида (см. подраздел *«Приготовление раствора»*) и вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30-120 минут. Скорость введения представлена в Таблице 1. После проведения инфузии промывают инфузионный мешок 0,9% раствором натрия хлорида, который также вводят пациенту, чтобы убедиться, что необходимая доза препарата введена полностью.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

Препарат Веклури™ не следует вводить одновременно с другими препаратами. Совместимость с другими растворами, помимо 0,9% раствора натрия хлорида, неизвестна.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

Таблица 1: Рекомендуемая скорость введения приготовленного раствора

Объем инфузионного мешка	**Время введения**	**Скорость введения**
250 мл	30 мин	8,33 мл/мин
	60 мин	4,17 мл/мин
	120 мин	2,08 мл/мин

Общая продолжительность лечения должна составлять не более 10 дней. Оптимальная продолжительность лечения ремдесивиром не установлена, в качестве рекомендации для пациентов, которые находятся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность лечения составляет 10 дней, а для пациентов, которые не находятся на ЭКМО или ИВЛ, продолжительность лечения составляет 5 дней. Если улучшения состояния не наблюдается, лечение может быть продлено еще на 5 дней (до 10 дней).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы ремдесивира не требуется (см. раздел «*Фармакологические свойства*»).

Пациенты с нарушениями функции почек

Оценка фармакокинетики ремдесивира у пациентов с почечной недостаточностью не проводилась. Пациенты с рСКФ ≥30 мл/мин принимали ремдесивир для лечения COVID-19 без коррекции дозы. Ремдесивир противопоказан пациентам с рСКФ <30 мл/мин/1,73м^2 (см. разделы «*Фармакокинетика*», «*Противопоказания*» и «*Особые указания*»).

Пациенты с нарушениями функции печени

Оценка фармакокинетики ремдесивира у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась. Неизвестно, требуется ли коррекция дозы пациентам с печеночной недостаточностью (см. разделы «*Фармакокинетика*», «*Противопоказания*» и «*Особые указания*»).

Дети

Безопасность и эффективность ремдесивира у детей не установлены. Данные отсутствуют.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006567-141020
СОГЛАСОВАНО

Приготовление раствора

Следует соблюдать осторожность во время приготовления раствора, чтобы предотвратить случайное микробное загрязнение. Поскольку препарат не содержит консервантов или бактериостатических агентов, необходимо готовить раствор для парентерального введения в асептических условиях. Следует вводить раствор для внутривенного введения сразу после приготовления.

Уравновешивают необходимое количество флаконов с препаратом до комнатной температуры (20-25 °C). Препарат не следует хранить при температуре 20-25 °C более 12 часов.

Визуально оценивают, что система укупорки флакона не имеет дефектов и что в растворе отсутствуют посторонние частицы. При обнаружении дефектов или посторонних частиц флакон использовать не следует.

В первый день лечения используют 2 флакона препарата (200 мг ремдесивира). Отбирают и отбрасывают 40 мл 0,9% раствора натрия хлорида из инфузионного мешка объемом 250 мл. Согласно процедуре, описанной ниже, отбирают 20 мл концентрата ремдесивира из каждого флакона (всего: 40 мл) и добавляют в 0,9% раствор натрия хлорида для получения общего объема раствора 250 мл.

Для лечения во второй и последующие дни отбирают и отбрасывают 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида из инфузионного мешка объемом 250 мл. Согласно процедуре, описанной ниже, отбирают 20 мл концентрата из 1 флакона (100 мг ремдесивира) и добавляют в 0,9% раствор натрия хлорида для получения общего объема раствора 250 мл.

Процедура отбора концентрата из флакона:

- Оттянуть поршень шприца, чтобы заполнить шприц воздухом примерно на 10 мл;
- Ввести воздух во флакон с препаратом выше уровня концентрата;
- Перевернуть флакон и отобрать необходимый объем концентрата в шприц. Отбор последних 5 мл требует больших усилий.

Любой неиспользованный раствор, оставшийся во флаконе, не следует использовать.

Перемешивают полученный раствор, осторожно переворачивая примерно 20 раз, избегая встряхивания.

Поскольку препарат не содержит консервантов, любой приготовленный, но неиспользованный раствор или концентрат, или раствор, оставшийся после введения, должен быть утилизирован соответствующим способом.

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ввиду ограниченного опыта клинического применения ремдесивира при применении препарата могут развиваться нежелательные реакции (включая серьезные нежелательные реакции), о которых ранее не сообщалось. Информация о безопасности ремдесивира крайне ограничена, и она по-прежнему собирается. Несмотря на то, что причинно-следственная связь неизвестна, сообщалось о развитии нежелательных явлений, описанных ниже. Поскольку существует вероятность возникновения следующих нежелательных реакций на лекарственный препарат, следует тщательно контролировать состояние пациентов и принимать соответствующие меры, в том числе прекращение применения препарата, при обнаружении любых отклонений.

Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией у здоровых добровольцев было повышение активности трансаминаз (14%). Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией у пациентов с COVID-19 была тошнота (4%).

Нежелательные реакции, перечисленные в Таблице 2, представлены по классам систем органов и частоте. Частота определялась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000).

Таблица 2: Табличный список нежелательных реакций

Частота	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Очень часто	повышение активности трансаминаз
Частота неизвестна	печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	сыпь
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	острая почечная недостаточность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Редко	инфузионные реакции (гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор)

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не зарегистрированы случаи острой передозировки ремдесивиром у человека. В случае передозировки ремдесивиром лечение должно включать общие поддерживающие меры, в том числе контроль жизненно-важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Специфический антидот ремдесивира отсутствует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследования по оценке взаимодействия с ремдесивиром не проводились. Общий потенциал взаимодействия в настоящее время неизвестен; пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в течение всего периода применения ремдесивира.

Одновременное применение ремдесивира с хлорохина фосфатом или гидроксихлорохина сульфатом не рекомендуется из-за антагонизма, наблюдаемого *in vitro*. Существует риск снижения противовирусной активности при совместном применении ремдесивира с хлорохином или гидроксихлорохином.

Влияние других лекарственных препаратов на ремдесивир

По данным исследований *in vitro* ремдесивир является субстратом для эстераз в плазме и тканях и для изоферментов CYP2C8, CYP2D6 и CYP3A4, а также транспортного полипептида органических анионов OATP1B1 и транспортеров P-гликопротеина.

Взаимодействие ремдесивира с ингибиторами/индукторами гидролитического пути (эстеразы) или изоферментами CYP2C8, CYP2D6 или CYP3A4 не изучалось. Вероятность клинически значимого взаимодействия неизвестна. Сильные ингибиторы могут привести к увеличению воздействия ремдесивира. Применение сильных индукторов (например, рифампицина) может снизить концентрацию ремдесивира в плазме, поэтому не рекомендуется.

Сообщается, что дексаметазон является умеренным индуктором изофермента CYP3A и P-гликопротеина. Индукция является дозозависимой и появляется после применения нескольких доз. Маловероятно, что дексаметазон будет оказывать клинически значимое влияние на ремдесивир, поскольку ремдесивир имеет умеренно-высокий коэффициент экстракции печенью и применяется в течение короткого промежутка времени для лечения COVID-19.

Влияние ремдесивира на другие лекарственные препараты

В условиях *in vitro* ремдесивир является ингибитором изофермента CYP3A4, OATP1B1 и OATP1B3. Клиническая значимость межлекарственных взаимодействий *in vitro* не

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

установлена. Ремдесивир может временно повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами изофермента CYP3A или OATP 1B1/1B3. Данные отсутствуют, однако предполагается, что лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4 или OATP 1B1/1B3, следует применять как минимум через 2 часа после введения ремдесивира. Ремдесивир индуцировал изофермент CYP1A2 и, возможно, CYP3A *in vitro*. Совместное применение ремдесивира с препаратами, которые являются субстратами изоферментов CYP1A2 или CYP3A4, с узким терапевтическим индексом может привести к потере их эффективности.

Дексаметазон является субстратом изофермента CYP3A4, и, хотя ремдесивир ингибирует изофермент CYP3A4, из-за быстрого выведения ремдесивира после внутривенного введения, он вряд ли окажет значительное влияние на концентрацию дексаметазона.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи. *При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.* До начала применения препарата Веклури™ необходимо предоставить письменную информацию пациенту об эффективности препарата и рисках, связанных с его применением (в том числе о риске влияния на эмбрион и плод) и получить письменное согласие на применение препарата.

Ввиду ограниченного опыта клинического применения ремдесивира и возможности развития нежелательных реакций (включая серьезные нежелательные реакции), о которых ранее не сообщалось, следует тщательно контролировать состояние пациентов с помощью клинического наблюдения и мониторинга лабораторных показателей (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, уровень гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов, концентрация креатинина, глюкоза крови, общий билирубин, АЛТ, АСТ (аспартатаминотрансфераза), щелочная фосфатаза, протромбиновое время и т.д.) во время лечения ремдесивиром. Данные лабораторных анализов необходимо оценивать на ежедневной основе. При обнаружении любых нежелательных реакций на фоне лечения, введение препарата должно быть продолжено только в том случае, если установленная терапевтическая польза превышает риски.

Учитывая возможное развитие острой почечной недостаточности, необходимо ежедневно до и во время введения препарата оценивать функцию почек, а также тщательно контролировать состояние пациента.

Учитывая возможное развитие печеночной недостаточности, необходимо ежедневно до и во время введения препарата оценивать функцию печени, а также тщательно

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

контролировать состояние пациента. Если у пациента наблюдаются симптомы печеночной недостаточности или отклонения лабораторных показателей (изменение МНО, содержания конъюгированного билирубина или щелочной фосфатазы) совместно с повышением АЛТ, то лечение ремдесивиром должно быть прекращено.

Учитывая возможное развитие инфузионных реакций (гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор) необходимо тщательно контролировать состояние пациента и немедленно прекратить прием препарата и принять необходимые меры, если наблюдаются какие-либо отклонения.

В соответствии с большинством случаев применения препарата в клинических исследованиях на сегодняшний день, ремдесивир в целом следует использовать для лечения инфекции COVID-19 тяжелой степени у пациентов, у которых насыщение крови кислородом составляет ≤94% (при дыхании комнатным воздухом) и требуется дополнительная подача кислорода, также при проведении ЭКМО или ИВЛ.

Гиперчувствительность, включая инфузионные и анафилактические реакции

Реакции гиперчувствительности, включая инфузионные и анафилактические реакции, наблюдались во время и после введения ремдесивира. Признаки и симптомы могут включать гипотензию, гипертензию, тахикардию, брадикардию, гипоксию, лихорадку, одышку, хрипы, ангионевротический отек, сыпь, тошноту, рвоту, потливость и дрожь. Можно предположить, что более медленная инфузия с максимальным временем введения до 120 минут способна предотвратить развитие вышеуказанных признаков и симптомов. Если появляются признаки и симптомы клинически значимой реакции гиперчувствительности, следует немедленно прекратить применение ремдесивира и начать соответствующее лечение.

Пациенты с почечной недостаточностью

Накопление вспомогательного вещества бетадекса сульфобутилата натрия в почечных канальцах может осложнить течение почечной недостаточности. В ходе доклинических исследований было обнаружено, что ремдесивир оказывает влияние на почечные канальцы. Клинические исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Применение препарата Веклури™ у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73м^2) противопоказано.

Повышение уровня трансаминаз

Повышение активности трансаминаз наблюдалось в клинических исследованиях ремдесивира, в том числе у здоровых добровольцев и пациентов с COVID-19. Перед началом применения ремдесивира следует оценивать функцию печени у всех пациентов и

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

контролировать ее во время лечения в соответствии с клинической практикой. Клинические исследования ремдесивира у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Ремдесивир следует применять у пациентов с нарушением функции печени, только если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Применение препарата Веклури™ у пациентов с уровнем АЛТ ≥5 верхних границ нормы противопоказано. Ремдесивир следует отменить пациентам, у которых во время лечения ремдесивиром уровень АЛТ поднимается ≥5 верхних границ нормы (введение препарата может быть возобновлено, когда АЛТ станет <5 верхних границ нормы) или при повышении АЛТ, которое сопровождается признаками или симптомами воспаления печени или увеличением конъюгированного билирубина, повышением активности щелочной фосфатазы или повышением международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел «*Фармакокинетика*»).

Риск снижения противовирусной активности при одновременном назначении с хлорохином или гидроксихлорохином

Совместное применение ремдесивира с хлорохина фосфатом или гидроксихлорохина сульфатом не рекомендуется на основании данных *in vitro*, демонстрирующих антагонистическое действие хлорохина на внутриклеточную метаболическую активацию и противовирусную активность ремдесивира (см. разделы «*Фармакодинамика*» и «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Пациенты пожилого возраста

Ремдесивир следует применять с осторожностью под постоянным наблюдением за состоянием пациента. В целом, у пожилых пациентов может наблюдаться снижение физиологических функций, более высокая частота сопутствующих заболеваний или перенесенные ранее заболевания.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Информация о влиянии на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствует.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл.

По 20 мл препарата во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренный резиновой пробкой, уплотненный алюминиевым колпачком с отрывающейся пластиковой крышкой типа «Flip-off».

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006507-141020
СОГЛАСОВАНО

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2-8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

1 год.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания / Gilead Sciences International Ltd., UK
Флауэрс Билдинг, Гранта Парк, Грэйт Эбингтон, Кембридж CB21 6GT, Великобритания / Flowers Building, Granta Park, Great Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Инк., США / Gilead Sciences, Inc., USA
1800 Уилер Авеню, Ла Верн, штат Калифорния 91750, США / 1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, USA

Вторичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Инк., США / Gilead Sciences, Inc., USA
1800 Уилер Авеню, Ла Верн, штат Калифорния 91750, США / 1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, USA

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
АйДиЭй Бизнес энд Текнолоджи Парк, Карригтохилл, графство Корк, Ирландия / IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland

Выпускающий контроль качества:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
АйДиЭй Бизнес энд Текнолоджи Парк, Карригтохилл, графство Корк, Ирландия / IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland

DocuSign Envelope ID: C09DAE02-0DD0-4596-8243-C2807132BA2D

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006507-141020
СОГЛАСОВАНО

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»

Российская Федерация, 125196, Москва, ул. Лесная, д. 9

Тел.: +7 (495) 139 95 00

E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

Старший специалист отдела по регистрации ЛС

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»

DocuSigned by:
Alena Soloveva
GILEAD
Signed By: Alena Soloveva
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 2020-10-09 08:39:09Z (UTC)
O: Gilead Sciences Inc., OU: Gilead Sciences Inc.
L: Foster City, C: US
Issuer: Symantec Individual Document Signing RSA CA
C083D68C1ABF49D48675552115CDE29F

Соловьёва А. Л.