

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ремдеформ, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ремдесивир.

Каждый флакон лиофилизата содержит 100 мг ремдесивира.

После восстановления каждый мл концентрата содержит 5 мг ремдесивира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бетадекса сульфобутилат натрия, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса в виде таблетки, цельная или раскрошенная, от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19):

- у взрослых и подростков (в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг) с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии (низкопоточная или высокопоточная оксигенотерапия или другие методы неинвазивной вентиляции в начале лечения);
- у взрослых и подростков (в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг) с повышенным риском прогрессирования COVID-19 до тяжелой степени, которым не требуется дополнительная оксигенотерапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата 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.

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. разделы 5.1, 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Оценка фармакокинетики ремдесивира у пациентов с почечной недостаточностью не проводилась. Пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² принимали ремдесивир для лечения COVID-19 без коррекции дозы. Ремдесивир противопоказан пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Оценка фармакокинетики ремдесивира у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась. Неизвестно, требуется ли коррекция дозы пациентам с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Дети младше 12 лет или весом менее 40 кг

Безопасность и эффективность ремдесивира у детей младше 12 лет или весом менее 40 кг не установлены. Данные отсутствуют.

Дети в возрасте 12 лет и старше и весом не менее 40 кг

Безопасность и эффективность ремдесивира для лечения COVID-19 были установлены у детей в возрасте 12 лет и старше и весом не менее 40 кг. Применение в этой возрастной группе основано на экстраполяции данных по эффективности из адекватных и хорошо контролируемых исследований у взрослых. Клинические исследования ремдесивира включали 30 взрослых испытуемых весом 40–50 кг. Безопасность в этой весовой группе была сопоставима со взрослыми субъектами весом более 50 кг. Тридцать девять детей в

возрасте 12 лет и старше и весом не менее 40 кг получали ремдесивир, имеющиеся клинические данные у этих пациентов ограничены. Всем детям в возрасте 12 лет и старше и весом не менее 40 кг необходимо определить рСКФ до начала и во время терапии ремдесивиром в соответствии с клиническими показаниями.

Режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Запрещено вводить препарат внутримышечно.

Препарат Ремдеформ после растворения в 19 мл стерильной воды для инъекций разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида (см. раздел 6.6) 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.

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
100 мл	30 мин	3,33 мл/мин
	60 мин	1,67 мл/мин
	120 мин	0,83 мл/мин

Инструкцию по приготовлению концентрата и восстановлению препарата Ремдеформ см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ремдесивиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.
- Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥ 5 верхних границ нормы (ВГН).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Ремдеформ 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, аспартатаминотрансфераза (АСТ), 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 контролировать состояние пациента. Если у пациента наблюдаются симптомы печеночной недостаточности или отклонения лабораторных показателей (изменение международного нормализованного отношения (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 $\leq 94\%$ (при дыхании комнатным воздухом) и требуется дополнительная подача кислорода.

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. Необходимо отслеживать состояние пациентов на предмет развития реакций гиперчувствительности во время и после окончания введения ремдесивира по мере клинической целесообразности. 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. У всех пациентов рСКФ должна определяться до начала применения ремдесивира и во время его применения в соответствии с клинической целесообразностью. Применение препарата Ремдеформ у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) 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 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 Ремдеформ 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 5.2).

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 4.5 и 5.1).

Пациенты с иммунодефицитом

В настоящее время нет ясности, достаточно ли 3 дней лечения для пациентов с иммунодефицитом с продолжительным выделением вируса. Существует потенциальный риск развития резистентности. Доступны только ограниченные данные.

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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 2,5 ммоль (или 58,7 мг) натрия на 100 мг (1 флакон препарата). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

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.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на ремдесивир

По данным исследований *in vitro* ремдесивир является субстратом для эстераз в плазме и тканях и для изофермента CYP3A4, а также транспортного полипептида органических анионов OATP1B1 и транспортеров Р-гликопротеина. GS-704277 (метаболит ремдесивира) является субстратом для OATP1B1 и OATP1B3.

Было проведено исследование взаимодействия ремдесивира с другими лекарственными препаратами. В таблице 2 обобщены фармакокинетические эффекты исследуемых препаратов на ремдесивир и его метаболиты GS-704277 и GS-441524.

Таблица 2. Влияние других лекарственных препаратов на ремдесивир и его метаболиты GS-704277 и GS- 441524

Дозировка лекарственного препарата (мг)	Влияние на концентрации лекарственного препарата Среднее отношение (90% доверительный интервал)	Рекомендации по совместному применению
Циклоспорин 400 мг однократно	ремдесиви р: C_{max} ↑ 49% AUC_{inf} ↑ 89% GS-704277: C_{max} ↑ 15% AUC_{inf} ↑ 197% GS-441524: C_{max} ↑ 17% AUC_{inf} ↔ Не ожидается никаких взаимодействий при одновременном применении ремдесивира с ингибиторами OATP1B1/1B3 и/или P-gr.	Корректировка дозы ремдесивира при одновременном применении с ингибиторами OATP1B1 и OATP1B3 не требуется.
Карбамазепин 300 мг два р/д	ремдесиви р: C_{max} ↓ 13% AUC_{inf} ↓ 8% GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓ 17% Не ожидается никаких взаимодействий при одновременном применении ремдесивира с сильными индукторами CYP3A4 или ингибиторами CYP3A4.	Корректировка дозы ремдесивира при одновременном применении с сильными индукторами CYP3A4 и/или P-gr не требуется.

Примечание: исследование взаимодействия проводилось на здоровых добровольцах.

Влияние ремдесивира на другие лекарственные препараты

В условиях *in vitro* ремдесивир является ингибитором изофермента CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 и OATP1B3. Пока не будут получены соответствующие клинические данные, совместный прием ремдесивира с чувствительными субстратами этих ферментов и/или транспортеров следует рассматривать с осторожностью. 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

Беременность

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

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные в Таблице 3, представлены по классам систем органов и частоте. Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Табличный список нежелательных реакций

Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	гиперчувствительность
Частота неизвестна	анафилактическая реакция, анафилактический шок
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	головная боль
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Частота неизвестна	синусовая брадикардия*
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	тошнота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Очень часто	повышение активности трансаминаз
Частота неизвестна	печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	сыпь

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Редко	инфузионные реакции (гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	удлинение протромбинового времени

* Сообщалось в пострегистрационном периоде. Обычно состояние нормализовалось без дополнительного вмешательства в течение 4 дней после последнего введения ремдесивира.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышенный уровень трансаминаз

В исследованиях у здоровых добровольцев, получавших ремдесивир, отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ или обоих показателей 1-й (10 %) или 2-й (4 %) степени. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с COVID-19 повышение уровней АСТ и АЛТ любой степени тяжести ($\geq 1,25 \times$ верхний предел нормы (ВПН)) наблюдалось у 33 % и 32 % пациентов, получавших ремдесивир, по сравнению с 44 % и 43 % пациентов, получавших плацебо. Повышение АСТ и АЛТ ≥ 3 степени ($\geq 5,0 \times$ ВПН) наблюдалось у 6 % и 3 % пациентов, получавших ремдесивир, по сравнению с 8 % и 6 % пациентов, получавших плацебо, соответственно. В рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, получавших ремдесивир в течение 5 (n = 200) или 10 дней (n = 197), повышение уровней АСТ и АЛТ любой степени тяжести наблюдалось у 40 % и 42 % пациентов, соответственно. Изменение лабораторных показателей ≥ 3 степени в виде повышения АСТ и АЛТ наблюдалось у 7 % пациентов, получавших ремдесивир. В рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании у госпитализированных пациентов с COVID-19 средней тяжести, получавших ремдесивир в течение 5 (n = 191) или 10 дней (n = 193) по сравнению со стандартом терапии (n = 200), повышение АСТ и АЛТ любой степени тяжести наблюдалось у 32 % и 33 % пациентов, получавших ремдесивир, соответственно, и у 33 % и 39 % пациентов, получавших стандарт терапии, соответственно. Повышение АСТ и АЛТ ≥ 3 степени наблюдалось у 2 % и 3 % пациентов, получавших ремдесивир, и у 6 % и 8 % пациентов, получавших стандарт терапии, соответственно.

Увеличение протромбинового времени

В клиническом исследовании у пациентов с COVID-19 частота пролонгированного протромбинового времени или МНО (преимущественно 1–2 степени) была выше у

участников, получавших ремдесивир, по сравнению с участниками, принимавшими плацебо, при этом между двумя группами не наблюдалось разницы в частоте возникновения кровотечений. При применении ремдесивира клинически целесообразно проводить контроль протромбинового времени.

В рамках другого исследования частота увеличения протромбинового времени или МНО была схожей у пациентов, получавших ремдесивир, и у пациентов, получавших плацебо.

Дети

Оценка безопасности ремдесивира у детей с COVID-19 основана на данных открытого клинического исследования, в котором приняли участие 53 пациента, получавших ремдесивир (см. раздел 5.2). Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали таковым в ходе клинических испытаний ремдесивира у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщить о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э.
Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

4.9. Передозировка

Не зарегистрированы случаи острой передозировки ремдесивиром у человека.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AB16

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. В качестве дополнительного механизма действия ремдесивира трифосфат может также ингибировать синтез вирусной РНК после ее встраивания в матричную РНК в результате считывания с помощью вирусной полимеразы, что может происходить при более высоких концентрациях нуклеотидов. Когда ремдесивира трифосфат присутствует в матричной РНК вируса, эффективность встраивания комплементарного нуклеотида снижается, тем самым ингибируя синтез 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. Ремдесивир ингибировал репликацию вируса SARS-CoV-2 в непрерывных клеточных линиях эпителиальных клеток легких человека Calu-3 и A549-hACE2 с EC_{50} 280 нМ через 72 часа с момента начала лечения и 115 нМ через 48 часов с момента начала лечения, соответственно. 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 клетках A549-hACE2, HEp-2 и в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека.

По результатам испытаний *in vitro* ремдесивир сохранял аналогичную противовирусную активность (изменение в $\leq 1,5$ раза) в отношении клинических изолятов штаммов вируса SARS-CoV-2, содержащих замену P323L в вирусной полимеразе, включая штаммы Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1) и Дельта (B.1.617.2) по сравнению с более ранней линией SARS-CoV-2 (линия A). Эти результаты были получены с помощью иммуноферментного твердофазного анализа ELISA для нуклеокапсидов (см. таблицу 4).

Таблица 4. Противовирусная активность ремдесивира в отношении клинических изолятов штаммов вируса SARS-CoV-2

Линия SARS-CoV-2	Место первого обнаружения	Номенклатура ВОЗ	Основные замены	EC ₅₀ ремдесивира (нМ), повторности (n)	Снижение восприимчивости
A	США	—	—	116 (6)	1,0
B.1.1.7	Великобритания	Альфа	P323L	177 (3)	1,5 ^a
B.1.351	ЮАР	Бета	P323L	117(3)	1,0 ^a
P.1	Бразилия	Гамма	P323L	78 (3)	0,7 ^a
B.1.617.2	Индия	Дельта	P323L, G671S	46 (4)	0,4 ^a

а Изменение показателя в 1,5 раза не является значимым. Снижение восприимчивости не наблюдалось ни у одного из штаммов вируса.

Резистентность

Клинические данные о развитии резистентности вируса SARS-CoV-2 к ремдесивиру отсутствуют.

В культуре клеток были отобраны изоляты SARS-CoV-2 со сниженной восприимчивостью к ремдесивиру. В ходе одного из отборов с применением GS-441524, исходного нуклеозида ремдесивира, были обнаружены пулы вирусов, экспрессирующих комбинации аминокислотных замен на V166A, N198S, S759A, V792I, C799F и C799R в вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразе, которые способствовали изменению концентрации EC₅₀ в 2,7–10,4 раза. При введении замен по отдельности в рекомбинантный вирус дикого типа методом сайт-направленного мутагенеза наблюдалось снижение восприимчивости к ремдесивиру в 1,7–3,5 раза. В ходе второго отбора с использованием ремдесивира и изолята SARS-CoV-2, содержащего замену P323L в вирусной полимеразе, была обнаружена одна аминокислотная замена на V166L. Рекомбинантные вирусы с заменой только на P323L или P323L и V166L демонстрировали изменение восприимчивости к ремдесивиру в 1,3–1,5 раз, соответственно.

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 мышинной модели была ослаблена.

При индивидуальном введении в рекомбинантный вирус SARS-CoV-2, каждая из соответствующих замен на F480L и V557L приводила к 2-кратному снижению восприимчивости к ремдесивиру.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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 93 % связывается с белками плазмы человека (данные *ex vivo*) со свободной фракцией от 6,4 до 7,4 %. Связывание не зависит от концентрации препарата в диапазоне от 1 до 10 мкм, отсутствуют признаки насыщения связывания ремдесивира. 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.

Биотрансформация

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).

Элиминация

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 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.

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 Ремдеформ не следует назначать пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м².

Печеночная недостаточность

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

Пол, раса и возраст

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

Взаимодействие с другими препаратами

Ремдесивир ингибировал изофермент CYP3A4 *in vitro* (см. раздел 4.5). 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*. Ремдесивир не является временным ингибитором ферментов CYP450 *in vitro*.

Ремдесивир индуцировал изофермент CYP1A2 и, возможно, CYP3A4, но не CYP2B6 *in vitro* (см. раздел 4.5).

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

Единственным ферментом, метаболизм которого можно было обнаружить для GS-441524 и GS-704277, был UGT1A3.

Ремдесивир ингибировал транспортные полипептиды органических анионов OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* (см. раздел 4.5).

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

Дети

Популяционные фармакокинетические модели ремдесивира и его циркулирующих метаболитов (GS-704277 и GS-441524), разработанные с использованием объединенных данных исследований у здоровых добровольцев, а также у взрослых и детей с COVID-19, использовались для прогнозирования фармакокинетического воздействия у 50 детей в возрасте ≥ 28 дней до < 18 лет и весом ≥ 3 кг. Среднее геометрическое воздействие (AUC_{tau} , C_{max} и C_{tau}) у этих пациентов в отношении введенных доз было выше для ремдесивира (от 44 % до 147 %), GS-441524 (от -21 % до 25 %) и GS-704277 (от 7 % до 91 %) по сравнению с соответствующими показателями у взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19. Увеличение не считалось клинически значимым.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия

Хлороводородной кислоты 5 М раствор (для коррекции pH)

и/или натрия гидроксида 5 М раствор (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После первого вскрытия

Раствор следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °C.

Условия хранения после восстановления, разбавления, первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 100 мг ремдесивира в бесцветные стеклянные флаконы типа I вместимостью от 20 мл до 30 мл, герметично укупоренные резиновыми (бромбутиловыми) пробками для инъекционных растворов, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 10, 20, 25, 50 или 100 флаконов с препаратом и равным количеством листов-вкладышей помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для инфузий

Приготовьте раствор для инфузии в асептических условиях в тот же день, когда запланировано введение препарата. Ремдесивир следует проверять визуально на предмет наличия твердых частиц и изменения цвета перед введением, когда это позволяют раствор и контейнер. При наличии любого из перечисленных изменений следует утилизировать раствор и приготовить свежий.

Лиофилизат необходимо восстановить 19 мл стерильной воды для инъекций и развести в растворе 0,9 % хлорида натрия для инъекций, прежде чем начать внутривенную инфузию в течение 30–120 минут.

Восстановление

Извлеките необходимое количество однодозовых флаконов из упаковки. Для каждого флакона:

- В асептических условиях восстанавливают лиофилизат ремдесивира для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, добавляя 19 мл стерильной воды для инъекций в каждый флакон, используя шприц и иглу подходящего размера.
 - Утилизируйте флакон, если вакуум во флаконе не забирает стерильную воду для инъекций во флакон.
- Используйте только **стерильную воду** для инъекций для восстановления лиофилизата ремдесивира.
- Немедленно встряхните флакон в течение 30 секунд.
- Дайте содержимому флакона отстояться от 2 до 3 минут. В результате должен получиться прозрачный раствор.
- Если содержимое флакона полностью не растворяется, встряхните флакон еще раз в течение 30 секунд и дайте содержимому отстояться в течение 2–3 минут.
- Повторяйте эту процедуру по мере необходимости, пока содержимое флакона полностью не растворится.
- Осмотрите флакон, чтобы убедиться, что крышка контейнера не имеет дефектов, и раствор не содержит твердых частиц.
- Разведите сразу после восстановления.

Разведение

Для предотвращения случайной микробной контаминации следует соблюдать осторожность. Поскольку в данном препарате не содержатся консерванты или противомикробные компоненты, приготовление итогового раствора для парентерального введения необходимо осуществлять асептическим способом. По возможности лекарственный препарат рекомендуется вводить незамедлительно после приготовления.

Взрослые и подростки (в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг)

- Используя Таблицу 5, определите объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций для извлечения из инфузионного мешка.

Таблица 5. Рекомендуемые инструкции по разведению – восстановленный ремдесивир, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Доза ремдесивира	Объем используемого инфузионного мешка с 0,9 % раствором натрия хлорида	Объем, подлежащий извлечению и отбрасыванию из инфузионного мешка с 0,9 % раствором натрия хлорида	Необходимый объем восстановленного ремдесивира
200 мг	250 мл	40 мл	2 × 20 мл

(2 флакона)	100 мл	40 мл	2 × 20 мл
100 мг	250 мл	20 мл	20 мл
(1 флакон)	100 мл	20 мл	20 мл

ПРИМЕЧАНИЕ: Объем 100 мл может быть использован для пациентов с серьезным ограничением объема потребляемой жидкости, например, при остром респираторном дистресс-синдроме или почечной недостаточности.

- Извлеките и отбросьте необходимый объем 0,9 % раствора натрия хлорида из инфузионного мешка, согласно Таблице 5, используя шприц и иглу соответствующего размера.
- Извлеките необходимый объем восстановленного ремдесивира, используя шприц соответствующего размера, согласно Таблице 5. Отбросьте неиспользованный во флаконе с ремдесивиром остаток.
- Перенесите необходимый объем восстановленного ремдесивира в выбранный инфузионный мешок.
- Осторожно переверните пакет 20 раз для перемешивания раствора в пакете. Не встряхивайте.

После завершения инфузии промойте мешок не менее, чем 30 мл 0,9 % физиологического раствора.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника, 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

0088, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан, 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ремдеформ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2024 № 15954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>