

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

Ремдесивир ПСК, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ремдесивир.

Каждый флакон содержит 100 мг ремдесивира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий; бетадекса сульфобутилат натрия (см. раздел 4.4, 5.2).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизат

Ллиофилизированный порошок или уплотненная масса от белого или почти белого до желтого цвета.

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

Препарат Ремдесивир ПСК показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19):

- с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии (низкопоточная или высокопоточная оксигенотерапия или другие методы неинвазивной вентиляции в начале лечения);
- с повышенным риском прогрессирования тяжелой формы COVID-19, которым не требуется дополнительная оксигенотерапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Пациенты, получающие ремдесивир, должны находиться под наблюдением.

Применять препарат следует в случаях, когда есть возможность купирования тяжелых реакций гиперчувствительности, в том числе анафилактических реакций.

Режим дозирования

Взрослые

Таблица 1. Рекомендуемая доза ремдесивира

Введение путем внутривенной инфузии	
день 1 (однократная нагрузочная доза)	200 мг
день 2 и далее (один раз в сутки)	100 мг

Таблица 2. Продолжительность лечения

Пациенты с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии	Ежедневно не менее 5 дней и не более 10 дней
Пациенты, которым не требуется дополнительная оксигенотерапия, подверженные повышенному риску прогрессирования тяжелой формы COVID-19.	Ежедневно в течение 3 дней, начиная как можно раньше после постановки диагноза COVID-19 и в течение 7 дней после появления симптомов

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы ремдесивира не требуется (см. раздел 5.1.).

Пациенты с нарушениями функции почек

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

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 4.3., 4.4., 5.2.).

Пациенты с иммунодефицитом

Безопасность и эффективность ремдесивира у пациентов с иммунодефицитом не установлены. Доступны только ограниченные данные (см. раздел 4.4.).

Дети

Дети в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг: режим дозирования соответствует режиму дозирования у взрослых.

Безопасность и эффективность препарата Ремдесивир ПСК у детей в возрасте младше 12 лет с массой тела менее 40 кг не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного инфузионного введения.

Запрещено вводить препарат внутримышечно.

Лиофилизат Ремдесивир ПСК после растворения в 19 мл стерильной воды для инъекций разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида (Инструкция по приготовлению раствора приведена в разделе 6.6.) и вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30-120 минут. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до желтого цвета. Скорость введения представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Рекомендуемая скорость введения восстановленного и разведенного лиофилизата ремдесивира для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий для взрослых и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг.

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

После проведения инфузии промывают инфузионный мешок 0,9% раствором натрия хлорида, который также вводят пациенту, чтобы убедиться, что необходимая доза препарата введена полностью.

Инструкции по приготовлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ремдесивиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м².
- Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥5 верхних границ нормы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи. При развитии нежелательной реакции необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

До начала применения препарата Ремдесивир ПСК 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 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 применение 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. Если появляются признаки и симптомы клинически значимой реакции гиперчувствительности, следует немедленно прекратить применение ремдесивира и начать соответствующее лечение.

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 Ремдесивир ПСК 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., 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 1,39 ммоль (32 мг) натрия на один флакон. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 Ремдесивир ПСК у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) противопоказано.

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 4 обобщены фармакокинетические эффекты исследуемых препаратов на ремдесивир и его метаболиты GS-704277 и GS-441524.

Таблица 4. 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	Ремдесивир: 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/B3 и/или P-gr.	Корректировка дозы ремдесивира при одновременном применении с ингибиторами OATP1B1 и OATP1B3 не требуется.
Карбамазепин 300 мг 2 раза в день	Ремдесивир: 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 индукторами CYP3A4 и/или P-gr не требуется.

Примечание: исследования взаимодействия проводились 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

Беременность

Ремдесивир противопоказан во время беременности.

Данные о применении ремдесивира у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

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

Исследований на животных в отношении репродуктивной токсичности недостаточно.

Лактация

Ремдесивир противопоказан в период грудного вскармливания.

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.

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.

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 5, представлены по классам систем органов и частоте. Частота определялась в соответствии следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 5. 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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	удлинение протромбинового времени
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Редко	инфузионные реакции (гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор)

* 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 ходе клинических исследований с участием здоровых добровольцев, получавших ремдесивир, наблюдалось повышение уровня АЛТ и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ)

1-й степени (10%) или 2-й степени (4%). В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 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, соответственно. Повышение уровней 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 (n=197) дней, повышение уровней АСТ и АЛТ любой степени тяжести наблюдалось у 40% и 42% пациентов, соответственно. Отклонения лабораторных показателей ≥ 3 степени в виде повышения уровней АСТ и АЛТ наблюдались у 7% пациентов, получавших ремдесивир. В рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании у госпитализированных пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, получавших ремдесивир в течение 5 (n=191) или 10 (n=193) дней по сравнению со стандартной терапией (n = 200), отклонения лабораторных показателей в виде повышения уровней АСТ и АЛТ любой степени тяжести наблюдались у 32% и 33% пациентов, получавших ремдесивир, и у 33% и 39% пациентов, получавших стандартное лечение, соответственно. Отклонения лабораторных показателей ≥ 3 степени в виде повышения у уровней АСТ и АЛТ наблюдались у 2% и 3% пациентов, получавших ремдесивир, и у 6% и 8%, получавших стандартное лечение, соответственно.

Увеличение протромбинового времени

В ходе клинического исследования 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 различий в частоте возникновения кровотечения. При применении ремдесивира клинически целесообразно контролировать протромбиновое время, если это клинически целесообразно. В рамках другого исследования частота увеличения протромбинового времени или МНО была схожей у пациентов, получавших ремдесивир, и у пациентов, получавших плацебо.

Дети

Оценка безопасности 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 сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации.

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.

Телефон: +7 800 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а.

Телефон: +375-17-299-55-14.

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29.

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2».

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики.

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25.

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://pharm.kg>

Республика Армения

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

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4.

Телефон: +374 (10) 23-16-82; +374 (10) 23-08-96; +374 (60) 83-00-73.

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05.

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

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 препараты системного действия; Противовирусные препараты 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.

Фармакодинамические эффекты

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 исследований *in vitro*, ремдесивир сохранил 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 6).

Таблица 6. 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

Линия SARS-CoV-2	Место первого обнаружения	Номенклатура ВОЗ	Основные замены	EC ₅₀ ремдесивира (нМ), повторности (n)	Снижение восприимчивости
B.1.617.2	Индия	Дельта	P323L, G671S	46 (4)	0.4 ^a

^a 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 чувствительностью к ремдесивиру. В ходе первого отбора с использованием GS-441524, исходного нуклеозида ремдесивира, были обнаружены вирусные пулы, экспрессирующие комбинации аминокислотных замен в V166A, N198S, S759A, V792I, C799F и C799R в вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразе, что приводило к изменениям EC₅₀ в 2,7 - 10,4 раза. При изолированном введении замен в рекомбинантный вирус дикого типа путем сайт-направленного мутагенеза наблюдалось снижение чувствительности к ремдесивиру в 1,7–3,5 раза. При втором отборе с ремдесивиром с использованием изолята SARS-CoV-2, содержащего замену P323L в вирусной полимеразе, была обнаружена одна аминокислотная замена на V166L. Рекомбинантные вирусы с заменами только на P323L или в комбинации P323L+V166L продемонстрировали изменение чувствительности к ремдесивиру в 1,3 и 1 раза, 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 чувствительности 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 интенсивно 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 Ремдесивир ПСК не следует назначать пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73м².

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 его 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 MATE1, OAT3, 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 на здоровых добровольцах, а также на взрослых пациентах и детях с COVID-19, использовались для прогнозирования фармакокинетического воздействия у 50 детей в возрасте от ≥ 28 дней до < 18 лет и весом ≥ 3 кг. Средние геометрические значения экспозиции (AUC_{tau} , C_{max} C_{tau}) ремдесивира (от 44% до 147%), GS-441524 (от -21% до 25%), и GS-704277 (от 7% до 91%) у детей в отношении введённых доз были выше по сравнению с таковыми у взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19. Однако увеличение не считалось клинически значимым.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (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)

2 года.

После восстановления в воде для инъекций общее время хранения до введения препарата не должно превышать 2 часов при температуре не выше 25 °C. После восстановления и разбавления 0,9% раствором натрия хлорида химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 2 часов при температуре не выше 25 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг препарата во флакон из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 30 мл, укупоренный резиновой пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку. По 1, 10, 20 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. На картонную пачку может быть нанесена этикетка с контролем первого вскрытия.

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

Приготовление раствора

Приготовьте раствор для инфузий в асептических условиях в тот же день, когда запланировано введение препарата. Перед введением ремдесивир необходимо визуально оценить на предмет изменения цвета и наличия твердых частиц, насколько это позволяют раствор и упаковка. При наличии любого из перечисленных изменений следует утилизировать раствор и приготовить свежий.

Лиофилизат восстанавливают 19 мл стерильной воды для инъекций и разводят в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций перед введением в виде внутривенной инфузии в течение 30–120 минут.

Восстановление

Извлеките одноразовые флаконы из упаковки в количестве, необходимом для получения требуемой для введения дозы. Для каждого флакона:

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

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до желтого цвета.

Разведение

Для предотвращения случайной микробной контаминации следует соблюдать осторожность. Поскольку препарат не содержит консервантов или противомикробных компонентов, 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 7, определите объем 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, который необходимо извлечь из инфузионного мешка.

Таблица 7. Рекомендуемые инструкции по разведению – восстановленный ремдесивир, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Доза ремдесивира, мг	Объем используемого инфузионного мешка с 0,9% раствором NaCl, мл	Объем, подлежащий извлечению и отбрасыванию из инфузионного мешка с 0,9% раствором NaCl, мл	Необходимый объем восстановленного ремдесивира, мл
200 (2 флакона)	250	40	2×20
	100*	40	2×20
100 (1 флакон)	250	20	20
	100*	20	20

* - 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 7, используя шприц и иглу соответствующего размера.
- Перенесите необходимый объем восстановленного ремдесивира, используя шприц соответствующего размера, согласно таблице 7. 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.

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

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, 4-ый пер. Кольцова, дом 51, 4 этаж, оф. 54.

Тел.: +375 29 640 42 86.

e-mail: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Тел.: +7 (702) 822 50 01.

E-mail: primeasiallckz@gmail.com

Республика Киргизия

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133.

Тел.: +996 312 36-90-39.

E-mail: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52.

Тел.: +37495663668.

E-mail: rudiumtrading@gmail.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.