

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ремдесивир.
Один флакон содержит 100,0 мг ремдесивира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бетадекса сульфобутиллат 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.
Белая или почти белая лиофилизированная масса в виде цельной или раскрошенной таблетки.
Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат РЕМДЕСИВИР показан к применению у взрослых по показанию: лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с пневмонией, требующей дополнительной оксигенотерапии (низкопоточная или высокопоточная оксигенотерапия или другие методы неинвазивной вентиляции в начале лечения).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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.

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

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы ремдесивира не требуется (см. разделы 5.1 и 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 применяли ремдесивир для лечения COVID-19 без коррекции дозы. Ремдесивир противопоказан пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (см. разделы 5.2, 4.3 и 4.4).

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 5.2, 4.3 и 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата РЕМДЕСИВИР у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Запрещено вводить препарат внутримышечно.

Скорость введения представлена в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая скорость инфузии раствора ремдесивира

Объем инфузионного мешка, мл	Время инфузии, мин	Скорость инфузии, мл/мин
250	30	8,33
	60	4,17
	120	2,08
100	30	3,33
	60	1,67
	120	0,83

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ремдесивиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м².
- 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 РЕМДЕСИВИР 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, аспаратаминотрансфераза (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 <94% (при дыхании комнатным воздухом) и требуется дополнительная подача кислорода.

Реакции гиперчувствительности, 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 у пациентов с уровнем АЛТ ≥ 5 ВГН противопоказано. Ремдесивир следует отменить пациентам, у которых во время лечения ремдесивиром уровень АЛТ поднимается ≥ 5 ВГН (введение препарата может быть возобновлено, когда АЛТ станет < 5 ВГН) или при повышении АЛТ, которое сопровождается признаками или симптомами воспаления печени или увеличением конъюгированного билирубина, повышением активности щелочной фосфатазы или повышением МНО (см. раздел 5.2).

Риск снижения противовирусной активности при одновременном применении 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 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

Ремдесивир содержит вспомогательное вещество бетадекса сульфобутилат натрия, который выводится почками и может накапливаться у пациентов со снижением функции почек, что может осложнить течение почечной недостаточности. В ходе доклинических исследований было обнаружено, что ремдесивир оказывает влияние на почечные каналы. Клинические исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Применение препарата РЕМДЕСИВИР у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) противопоказано. Данный препарат содержит 2,5 моль (или 58,7 мг) натрия на 100 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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*.

Влияние других лекарственных средств на ремдесивир

In vitro ремдесивир является субстратом для эстераз в плазме и тканях, субстратом ферментов метаболизма лекарственных средств CYP2C8, CYP2D6 и CYP3A4, транспортного белка органических анионов (OATP1B1) и P-гликопротеина (P-gp).

Потенциал взаимодействия ремдесивира с ингибиторами/индукторами гидролитического пути (эстеразы) или CYP2C8, 2D6 и 3A4 не изучен. Риск клинически значимого взаимодействия неизвестен. Сильные ингибиторы могут привести к увеличению воздействия ремдесивира. Использование сильных индукторов цитохрома (например, рифампицина) может снижать концентрацию ремдесивира в плазме и поэтому не рекомендуется.

Дексаметазон является умеренным индуктором CYP3A4 и P-gp. Индуцирующее действие является дозозависимым и проявляется после многократного приема. Клинически значимого влияния дексаметазона на ремдесивир не ожидается, так как ремдесивир имеет умеренно высокий коэффициент экстракции печенью и используется для лечения COVID-19 в течение короткого периода времени.

Влияние ремдесивира на другие лекарственные средства

In vitro ремдесивир является ингибитором CYP3A4, OATP1B1 и OATP1B3. Клиническая значимость этих лекарственных взаимодействий не установлена. Ремдесивир может временно повысить плазменные концентрации лекарственных средств, которые являются субстратами CYP3A4 или OATP1B1/1B3. Доступные данные отсутствуют, однако можно предположить, что лекарственные препараты, являющиеся субстратами CYP3A4 или OATP1B1/1B3, следует вводить как минимум через 2 часа после ремдесивира. Ремдесивир индуцирует CYP1A2 и, возможно, CYP3A4 *in vitro*. Совместное применение ремдесивира с субстратами CYP1A2 или CYP3A4 с узким терапевтическим индексом может привести к потере их эффективности.

Дексаметазон является субстратом CYP3A4, и, хотя ремдесивир ингибирует CYP3A4 за счет быстрого клиренса после внутривенного введения, ремдесивир вряд ли способен оказать значительный эффект на концентрации дексаметазона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

Ремдесивир противопоказан в период грудного вскармливания.

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 детенышей кормящих крыс, получавших ремдесивир. Следовательно, можно предположить экскрецию ремдесивира и/или его метаболитов с молоком кормящих животных.

В связи с возможностью передачи вируса SARS-CoV-2 младенцу с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2 и развития нежелательных реакций (НР) на препарат у грудных детей необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отказе от терапии ремдесивиром, учитывая соотношение пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Данные о влиянии ремдесивира на репродуктивную функцию человека отсутствуют. У самцов крыс ремдесивир не влиял на спаривание или фертильность, однако у самок наблюдалось нарушение фертильности. Актуальность 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 работать с 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 НР 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 НР у здоровых добровольцев было повышение активности трансаминаз (14%). Наиболее часто встречающейся НР у пациентов с COVID-19 была тошнота (4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, перечисленные в таблице 2, приведены в соответствии с системно-органной классификацией и по частоте встречаемости. Оценка частоты возникновения НР была следующей: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные при применении ремдесивира

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	Гиперчувствительность
Частота неизвестна	Анафилактическая реакция

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
<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 нормализовывалось без дополнительного вмешательства в течение 4 дней после последнего введения ремдесивира.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать 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

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
 Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
 Тел.: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
 Факс: +7 (495) 698-31-18
 Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Не зарегистрированы случаи острой передозировки ремдесивиром у человека.

Лечение

В случае передозировки ремдесивиром лечение должно состоять из общих поддерживающих мер, включая мониторинг жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Специфический антидот 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 представляет собой аденозиновое нуклеотидное пролекарство, которое метаболизируется в клетках с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат действует как аналог аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с естественным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся цепи рибонуклеиновой кислоты (РНК) с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2, что приводит к отсроченному 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 (EC₅₀) 9,9 нмоль/л через 48 часов с момента начала лечения. Ремдесивир ингибировал репликацию вируса SARS-CoV-2 в непрерывных клеточных линиях эпителиальных клеток легких человека Calu-3 с EC₅₀ 280 нмоль/л через 72 часа с момента начала лечения. Значения EC₅₀ ремдесивира в отношении SARS-CoV-2 в клетках Vero составляли 137 нмоль/л через 24 часа и 750 нмоль/л 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 EC₅₀ 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 мышинной 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства ремдесивира и преобладающего циркулирующего метаболита, нуклеозидного аналога GS-441524, были исследованы у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические данные ремдесивира у пациентов с COVID-19 отсутствуют.

Абсорбция

После внутривенного введения ремдесивира в терапевтических дозах у взрослых максимальная концентрация в плазме наблюдалась в конце инфузии независимо от дозы, а затем быстро снижалась с периодом полувыведения примерно 1 час. Максимальные концентрации метаболита GS-441524 в плазме наблюдались через 1,5–2,0 часа после начала 30-минутной инфузии.

Распределение

Ремдесивир примерно на 93% связывается с белками плазмы крови 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 мкмоль/л, отсутствуют признаки насыщения связывания ремдесивира. После однократного введения 150 мг меченного ¹⁴C-ремдесивира здоровым добровольцам через 15 минут после начала инфузии соотношение радиоактивности в крови и плазме составляло приблизительно 0,68, с течением времени оно увеличивалось, достигая 1,0 через 5 часов, что указывает на не одинаковое распределение ремдесивира и его метаболитов в плазме и клеточных компонентах крови.

Биотрансформация

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

Элиминация

После однократного внутривенного введения 150 мг ¹⁴C-ремдесивира среднее суммарное количество выведенных из организма веществ, связанных с введенной дозой ремдесивира, составило 92%, выведение с мочой и калом составило примерно 74 и 18% соответственно. С мочой ремдесивир выводится преимущественно в виде метаболита GS-441524 (49%), в меньшей степени (10%) – в неизмененном виде. Эти данные указывают на то, что почечный клиренс является основным путем выведения GS-441524. Медианы конечного периода полувыведения ремдесивира и метаболита GS-441524 составляли приблизительно 1 и 27 часов соответственно.

Пол, раса и возраст

Связь фармакокинетических параметров с полом, расой и возрастом не оценивалась.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика ремдесивира и его метаболита GS-441524 при почечной недостаточности не оценивалась. Ремдесивир не выводится с мочой в неизменном виде в сколько-нибудь значимой степени, но его основной метаболит GS-441524 выводится из организма почками с мочой. Теоретически, при нарушении функции почек могут повышаться уровни метаболитов в плазме пациентов. Вспомогательное вещество бетадекса сульфобутилат натрия выводится почками и накапливается у пациентов с нарушением функции почек. Ремдесивир не следует применять у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика ремдесивира и метаболита GS-441524 при печеночной недостаточности не оценивалась. Роль печени в метаболизме ремдесивира неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенциал взаимодействия ремдесивира не изучался в отношении ингибирования гидролитического пути (эстераза). Возможность клинически значимого взаимодействия неизвестна. 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*. Однако ремдесивир может временно ингибировать изоферменты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6 в первый день введения. Клиническая значимость этого ингибирования не изучалась. Возможность зависящего от времени ингибирования изоферментов системы CYP450 ремдесивиром не изучалась.

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 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 4.5).

Отсутствуют данные об ингибировании OAT1, OAT3 или OCT2 ремдесивиром.

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

Дети

Фармакокинетика у детей не оценивалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетадекса сульфобутилат натрия
Натрия гидроксид
Хлороводородная кислота

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 4 часов при температуре от 20 до 25 °С или 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

После восстановления и разбавления 0,9% раствором натрия хлорида химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 4 часов при температуре от 20 до 25 °С и в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия/восстановления/разбавления не исключает риска микробного загрязнения, раствор следует использовать немедленно. Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за время и условия хранения в процессе использования несет пользователь.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).
Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 100 мг ремдесивира во флаконы из бесцветного прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 50 мл, или во флаконы для лиофилизации из бесцветного прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 50 мл, или во флаконы из бесцветного прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 30 мл, герметично укупороенные резиновыми бромбутиловыми пробками, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками). На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного с вкладышем из картона или без вкладыша.

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 инфузий в асептических условиях непосредственно перед введением. Перед введением необходимо визуально оценить прозрачность и наличие взвесей в растворе, насколько это позволяет упаковка. При наличии взвесей или изменений

цвета раствор утилизируют и готовят новый.

К лиофилизату препарата РЕМДЕСИВИР добавляют 19 мл стерильной воды для инъекций, разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида и вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30–120 минут.

Восстановление

Приготовьте флаконы в количестве, необходимом для получения требуемой для введения дозы.

Содержимое каждого флакона препарата РЕМДЕСИВИР, представляющее собой лиофилизат, в асептических условиях восстановите до концентрата следующим образом:

- В каждый флакон добавьте по 19 мл стерильной воды для инъекций. Используйте шприц и иглу соответствующего размера. Утилизируйте флакон, если вакуум не втягивает стерильную воду для инъекций во флакон. Используйте только стерильную воду для инъекций.
- Немедленно потрясите флакон в течение 30 секунд.
- Дайте содержимому флакона отстояться в течение 2–3 минут. Должен получиться прозрачный концентрат (концентрация ремдесивира 5 мг/мл).
- Если содержимое флакона не растворилось полностью, снова встряхните флакон в течение 30 секунд и дайте содержимому осесть в течение 2–3 минут. При необходимости повторяйте эту процедуру, пока содержимое флакона полностью не растворится.
- Осмотрите флакон, чтобы убедиться, что крышка флакона не имеет дефектов, а концентрат не содержит твердых частиц и нет изменения цвета концентрата. При обнаружении дефектов или посторонних частиц флакон использовать не следует.
- Разведите полученный концентрат сразу после восстановления для получения готового к введению раствора.

Разведение

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

- Используя таблицу 3, определите объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%), который необходимо извлечь из инфузионного пакета.

Таблица 3. Инструкции по разведению восстановленного лиофилизата для приготовления раствора для инфузий

Доза ремдесивира, мг	Объем инфузионного пакета NaCl 0,9%, мл	Объем раствора NaCl 0,9%, который необходимо удалить из инфузионного пакета, мл	Требуемый объем концентрата ремдесивира, мл
200 (2 флакона)	250	40	2×20
	100	40	2×20
100 (1 флакон)	250	20	20
	100	20	20

- Удалите из пакета требуемый объем 0,9% раствора натрия хлорида согласно таблице 3, используя шприц и иглу соответствующего размера.

- Перенесите необходимый объем концентрата, восстановленного из лиофилизата ремдесивира, в выбранный инфузионный пакет.
 - Осторожно переверните пакет 20 раз, чтобы перемешать раствор в пакете. Избегайте встряхивания.
 - Утилизируйте любую неиспользованную часть оставшегося во флаконе раствора.
- После окончания инфузии промойте пакет как минимум 30 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл.

Утилизация

Любой приготовленный, но не использованный раствор или концентрат либо раствор, оставшийся после введения, должен быть утилизирован в соответствии с требованиями локального законодательства.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15
Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20
E-mail: info@rpharm.ru

Российская Федерация
ООО «Спутник Технополис»
г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 5,
помещ. 1Н
Телефон/факс: +7 (495) 956-79-37
E-mail: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.06.2023 № 11483
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата РЕМДЕСИВИР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.