

COVIFOR (КОВІФОР)
Ремдесивір, ліофілізований порошок для ін'єкцій 100 мг

Кожен флакон з ліофілізованим порошком містить: 100 мг ремдесивіру

ОПИС ПРЕПАРАТУ

Ліофілізований порошок

Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій - це стерильний ліофілізований порошок без консервантів, що розчиняється у 19 мл стерильної води для ін'єкцій і розбавляється з 0,9% фізіологічним розчином перед внутрішньовенним введенням. Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій поставляється у однодозовому прозорому скляному флаконі. Ліофілізований порошок має колір від білого до майже білого та жовтого.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Механізм дії

Ремдесивір - це пролікарська форма аденозінового нуклеотиду, який розподіляється в клітинах, де він метаболізується з утворенням фармакологічно активного метаболіту нуклеозиду трифосфату. Перетворення ремдесивіру у ремдесивір трифосфат було продемонстровано у кількох типів клітин. Ремдесивір трифосфат діє як аналог аденозину трифосфату (АТФ) і конкурує з природним субстратом АТФ за введення у зростаючі ланцюги РНК за допомогою SARS-CoV-2-залежної РНК-полімерази, яка призводить до уповільненого припинення ланцюгового зростання під час реплікації вірусної РНК. Ремдесивір трифосфат є слабким інгібітором ДНК і РНК-полімераз ссавців з низькою вірогідністю мітохондріальної токсичності.

Фармакокінетика

Фармакокінетика (ФК) Ремдесивіру оцінювалась у дорослих у декількох дослідженнях у Фазі 1

- Після одноразового внутрішньовенного введення протягом 2-х годин розчину препарату ремдесивіру у дозах від 3 до 225 мг, ремдесивір демонстрував лінійний ФК профіль.
- Після одноразового внутрішньовенного введення протягом 2-х годин ремдесивіру у дозах 75 та 150 мг, як ліофілізована, так і розчинна форми препарату забезпечували аналогічні ФК параметри (AUC_{inf}, AUC_{last}, та C_{max}), що вказує на подібну ефективність рецептури.
- Ремдесивір 75 мг ліофілізований препарат, що вводився внутрішньовенно протягом 30 хвилин, забезпечував подібний вплив активних речовин метаболіту трифосфату GS-443902 на моонуклеарну клітину периферичної крові (РВМС), як і ремдесивір 150 мг ліофілізований препарат, який вводився внутрішньовенно протягом 2 годин
- Після одноразового внутрішньовенного введення 150 мг [¹⁴C]-Ремдесивіру, середній загальний відсоток розчинення дози складав більше 92%, що складало приблизно 74% та 18% , розчинених у сечі та фекаліях відповідно. Більшість дози Ремдесивіру, виділеної у сечі, складала метаболіт GS-441524 (49%), тоді як 10% був виділений у вигляді Ремдесивіру.

Конкретні групи населення

Стать, раса та вік

Фармакокінетичні відмінності за статтю, расою та віком не оцінювались.

Пацієнти дитячого віку

Фармакокінетика ремдесивіру у пацієнтів дитячого віку не оцінювалась.

Були розроблені фізіологічні фармакокінетичні моделі для оцінки впливу ремдесивіру та GS-441524 та прогнозування впливу на пацієнтів дитячого віку, в залежності від фізіологічних змін (наприклад, об'єм/функція органу, кровотік). Ці моделювання не враховує вплив інфекції на фармакокінетику Ремдесивіру та GS-441524, який на даний момент невідомий.

Порушення функції нирок

Оскільки допоміжна речовина сульфобутиловий ефір-*b*-циклодекстрин натрієва сіль (SBECD) виводиться нирками і акумулюється у пацієнтів із зниженою функцією нирок, введення препаратів, що містять SBECD (такі як ремдесивір), не рекомендується застосовувати, або у доношених новонароджених (≥ 7 днів та ≤ 28 днів) із кліренсом креатиніну у сироватці крові ≥ 1 мг/дл, якщо потенційна вигода не перевищує потенційний ризик.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

- Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій: кожна ампула, що містить одну дозу ремдесивіру для ін'єкцій, 100 мг, містить стерильний ліофілізований порошок без консервантів, білого або майже білого або жовтого кольору, який слід розчинити у 19 мл стерильної води для ін'єкцій і розбавити 0,9% фізіологічним розчином перед внутрішньовенним введенням. Після розчинення кожен флакон містить 5 мг/мл концентрованого розчину ремдесивіру достатнього об'єма для отримання 20 мл 5 мг/мл розчину, що містить 100 мг ремдесивіру.

ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ

Цей розділ містить важливу інформацію про ремдесивір для лікування підозрюваних або лабораторно підтверджених випадків коронавірусу 2019 (COVID-19) у дорослих та дітей, госпіталізованих з важким перебігом хвороби згідно з екстреним дозволом на застосування (EUA).

Протипоказання

Ремдесивір протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до будь-якого інгредієнту Ремдесивіру.

Рекомендоване дозування та дозволене використання:

Ремдесивір призначається для лікування дорослих та пацієнтів дитячого віку з важкою формою COVID-19 (госпіталізація, що вимагає додаткового кисню, неінвазивної вентиляції, високопоточної оксигенотерапії, інвазивної механічної вентиляції або ЕСМО), з підтвердженим тестом на полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР-тестом), або які мали контакт із підтвердженими випадками COVID-19, в очікуванні на ПЛР тест.

Початок лікування та схеми застосування

- Емпіричне лікування госпіталізованих пацієнтів із підозрою на COVID-19 може розглядатися при очікуванні лабораторного підтвердження інфекції SARS-CoV-2.
- Для дорослих та педіатричних пацієнтів, що вимагають інвазивної механічної вентиляції і/або екстракорпоральної мембранної оксигенації, рекомендується курс лікування 10 днів
- Для дорослих та педіатричних пацієнтів, які не вимагають інвазивної механічної вентиляції і/або ЕСМО, рекомендується курс лікування 5 днів. Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжено ще на 5 додаткових днів (тобто загалом до 10 днів).
- Ремдесивір можна застосовувати у будь-який час після появи симптомів у госпіталізованих пацієнтів.
- У всіх пацієнтів має бути визначена розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) перед дозуванням.
- Печінкові лабораторні дослідження слід проводити у всіх пацієнтів перед початком застосування ремдесивіру та щодня під час прийому ремдесивіру.

Дорослі пацієнти

- Для дорослих, яким потрібна інвазивна механічна вентиляція легенів і/або ЕСМО, режим дозування ремдесивіру - це разова ударна доза 200 мг, що вводиться внутрішньовенно протягом часу від 30 до 120 хвилин у 1-й день з подальшою підтримуючою дозою один раз у день по 100 мг, що вводиться внутрішньовенно протягом 30-120 хвилин протягом 9 днів (дні з 2 по 10).
- Для дорослих, які не потребують інвазивної механічної вентиляції легенів і/або ЕСМО, режим дозування Ремдесивіру - це одна ударна доза 200 мг, яка вводиться внутрішньовенно протягом 30 - 120 хвилин у 1-й день з наступними підтримуючими дозами один раз на день 100 мг, які вводяться внутрішньовенно протягом 30-120 хвилин протягом 4 днів (з 2-го по 5). Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжене на 5 додаткових днів (тобто загалом до 10 днів).

Пацієнти дитячого віку

- Для пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг, що вимагає інвазивної механічної обробки вентиляції і/або ЕСМО, режим дозування для дорослих однією навантажувальною дозою ремдесивір 200 мг внутрішньовенно (вливали протягом 30-120 хвилин) 1-го дня з наступним ремдесивір 100 мг внутрішньовенно (вливання протягом 30-120 хвилин) один раз на день протягом 9 днів (дні з 2 по 10).
- Для пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг, які не потребують інвазивної механічної вентиляції легень і/або ЕСМО, слід застосовувати режим дозування для дорослих, що має включати одну ударну дозу ремдесивіру 200 мг внутрішньовенно (яка вводиться протягом 30-120 хвилин) у 1-й день, з подальшим внутрішньовенним введенням ремдесивіру 100 мг (який вводиться протягом 30 - 120 хвилин) один раз на день протягом 4 днів (з 2-го по 5-й день). Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжено на 5 додаткових днів (тобто аж до 10 днів).
- Очікується, що використання дорослої дози у цих пацієнтів дитячого віку, буде сприяти впливу як ремдесивіру, так і нуклеозидного аналога GS-441524, загалом в межах очікуваного діапазону стаціонарного впливу на дорослих після застосування дорослої терапевтичної дози у здорових добровольців.
- Для пацієнтів дитячого віку із масою тіла від 3,5 до <40 кг, застосовується лише ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій. При цьому застосовується внутрішньовенно одна ударна доза ремдесивіру 5 мг/кг в залежності від ваги (вводиться протягом 30-120 хв) у 1-й день з подальшим застосуванням ремдесивіру 2,5 мг/кг внутрішньовенно (вводиться протягом 30 -120 хв) один раз на день протягом 9 днів (для педіатричних пацієнтів, яким потрібна інвазивна механічна вентиляція і/або ЕСМО, дні з 2 по 10) або протягом 4 днів (для педіатричних пацієнтів, які не потребують інвазивної механічної вентиляції і/або ЕСМО, з 2-го по 5-й день). Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжено на 5 додаткових днів (тобто всього 10 днів). Очікується, що при використанні цього режиму дозування на основі ваги, вплив ремдесивіру буде таким же, який спостерігається у дорослих, при цьому обмежуючи вплив аналога нуклеозиду GS-441524 у дуже маленьких дітей.

Вагітність

Ремдесивір може застосовуватися під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для матері та плоду.

Порушення функції нирок

Фармакокінетика ремдесивіру не оцінювалась у пацієнтів із нирковою недостатністю. При застосуванні препарату пацієнтами із нирковою недостатністю слід враховувати співвідношенні потенційного ризику та потенційної вигоди.

Пацієнти, які мають рСКФ більшу або яка дорівнює 30 мл/хв., отримували ремдесивір для лікування COVID-19 без корекції дози Ремдесивіру.

Усім пацієнтам перед встановленням дози необхідно визначити рСКФ. Ремдесивір не рекомендується дорослим та пацієнтам дитячого віку (віком > 28 днів) із показниками рСКФ менше ніж 30 мл/хв або у доношених новонароджених (від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) із сироватковим креатиніном більшим або який дорівнює 1 мг/дл, якщо потенційна користь не перевищує потенційний ризик.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика ремдесивіру не оцінювалась у пацієнтів з печінковою недостатністю. Невідомо, чи потрібна корекція дози у пацієнтів з печінковою недостатністю, ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки лише тоді, якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик.

Печінкові лабораторні дослідження слід проводити для всіх пацієнтів перед початком застосування ремдесивіру та щодня під час прийому ремдесивіру.

Приготування дози

Під час перемішування слід бути обережним, щоб запобігти ненавмисному мікробному забрудненню. Оскільки в цьому продукті немає консерванту або бактеріостатичного агенту, для приготування остаточного розчину для парентерального введення необхідно використовувати асептичну методику.

Завжди рекомендується вводити внутрішньовенні препарати відразу після приготування, при можливості.

Зберігати розведений розчин ремдесивіру для інфузій до 4 годин при кімнатній температурі (від 20°C до 25°C) або 24 години при температурі в холодильнику (від 2°C до 8°C).

Важливі інструкції з підготовки та застосування

- Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій: розчиніть ліофілізований порошок Ремдесивіру для ін'єкцій у 19 мл стерильної води для ін'єкцій та розбавте 0,9% фізіологічним розчином перед введенням.
- Приготуйте розчин для інфузії у день введення.
- Вводьте ремдесивір у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-120 хвилин.
- Після закінчення інфузії, промийте у 0,9% фізіологічному розчині у кількості щонайменше 30 мл.
- Утилізуйте всі залишки розчиненого ліофілізованого порошку ремдесивіру, концентрованого розчину та розведеного розчину.

Зберігання та застосування готових доз

ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ:

Цей препарат не містить консервантів. Будь-яку невикористану порцію флакона з одноразовою дозою ремдесивіру слід викинути після приготування розведеного розчину.

Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевіряти на предмет механічних включень та зміни кольору, коли це дозволяють розчин та тара. Якщо вони спостерігаються, розчин слід викинути та приготувати свіжий розчин.

Приготовлений розведений розчин не слід вводити одночасно з будь-якими іншими ліками. Сумісність ін'єкції ремдесивіру з розчинами для внутрішньовенного введення та іншими ліками, ніж 0,9% фізіологічний розчин, невідома.

ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Загальна інформація

- Оптимальне дозування та тривалість лікування невідомі. Рекомендована доза і тривалість може бути оновлена з того часу, як стануть доступними дані клінічних випробувань.
- Перед дозуванням ремдесивіру дорослим та пацієнтам дитячого віку (віком > 28 днів) мають встановити рСКФ, та доношеним новонародженим (віком від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) мають визначити креатинін у сироватці крові.
- Печінкові лабораторні дослідження слід проводити у всіх пацієнтів перед початком застосування ремдесивіру та щодня під час прийому ремдесивіру.
- Ремдесивір слід застосовувати лише шляхом внутрішньовенного введення. Не можна вводити у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції.

Дорослі пацієнти

- Рекомендована доза у дорослих, яким потрібна інвазивна механічна вентиляція легенів та / або ЕСМО - це разова ударна доза ремдесивіру 200 мг у 1-й день з наступною підтримуючою дозою ремдесивіру 100 мг один раз на добу протягом 9 днів.
- Рекомендована доза для дорослих, які не потребують інвазивної механічної вентиляції легенів і/або ЕСМО - це одна доза ремдесивіру 200 мг у 1-й день з подальшою підтримуючою дозою ремдесивіру 100 мг один раз на день протягом 4 днів. Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжено ще на 5 днів (тобто загалом до 10 днів).
- Ремдесивір слід застосовувати шляхом внутрішньовенного введення загальним обсягом до 250 мл 0,9% фізіологічного розчину протягом 30-120 хвилин.

Перед визначенням дози усім дорослим пацієнтам має бути визначений кліренс креатиніну.

Печінкові лабораторні дослідження слід проводити для всіх пацієнтів перед початком прийому Ремдесивіру та щодня під час отримання дози Ремдесивіру.

Визначення дози у пацієнтів дитячого віку базується на фізіологічно обґрунтованому (PBPK) моделюванні та моделюванні фармакокінетичних даних здорових дорослих суб'єктів.

Рекомендована дитяча доза для пацієнтів-дітей з вагою від 3,5 кг до <40 кг слід розрахувати з використанням дози мг/кг відповідно до ваги пацієнта:

- Для пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг, які потребують інвазивної механічної вентиляції і/або ЕСМО, дорослий режим дозування включає одну ударну дозу ремдесивіру 200 мг внутрішньовенно (введення протягом 30-120 хвилин) у 1-й день з подальшим введенням ремдесивіру внутрішньовенно дозою 100 мг (вводити від 30 до 120 хвилин) один раз на день протягом 9 днів.
- Для пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг, які не потребують інвазивної механічної вентиляції і/або ЕСМО, дорослий режим дозування включає одну ударну дозу ремдесивіру 200 мг внутрішньовенно (вводити протягом 30-120 хвилин) один раз на день протягом 4 днів (з 2-го по 5-й день) буде введено. Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжено на 5 додаткових днів (тобто до 10 днів). Очікується, що використання дорослої дози у цих педіатричних пацієнтів, буде сприяти впливу як ремдесивіру, так і нуклеозидного аналога GS-441524, загалом в межах очікуваного діапазону стаціонарного впливу на дорослих після застосування дорослої терапевтичної дози у здорових добровольців (N=20 Study GS-US-399-5505).
- Для пацієнтів дитячого віку із масою тіла від 3,5 до <40 кг, застосовується лише ремдесивір для ін'єкцій, 100 мг, ліофілізований порошок. Приймати одну ударну дозу ремдесивіру з розрахунку 5 мг/кг (вводити протягом 30-120 хв) у 1-й день з подальшим застосуванням ремдесивіру 2,5 мг/кг внутрішньовенно (вводити від 30 до 120 хв) один раз на день протягом 9 днів (для педіатричних пацієнтів, що вимагають інвазивної механічної вентиляції легенів і/або ЕСМО, з 2-го по 10-й день) або протягом 4 днів (для педіатричних пацієнтів, які не потребують інвазивної механічної вентиляції легенів і/або ЕСМО, з 2-го по 5-й день). Якщо пацієнт не виявляє клінічного поліпшення, лікування може бути продовжено ще на 5 днів (тобто до 10 днів). Очікується, що використання цього режиму дозування на основі ваги, має вплив, аналогічний такому, що спостерігається у дорослих, при цьому обмежуючи вплив нуклеозидного аналога GS-441524 у дуже маленьких дітей.

Пацієнтам дитячого віку (віком > 28 днів) мають встановити рСКФ і доношені новонароджені (віком від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) повинні мати визначений рівень креатиніну в сироватці крові перед визначенням дози.

Печінкові лабораторні дослідження слід проводити у всіх пацієнтів перед початком прийому Ремдесивіру та щодня під час прийому дози ремдесивіру.

Вагітність

Ремдесивір слід застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для матері та плоду.

Порушення функції нирок

Фармакокінетика ремдесивіру не оцінювалась у пацієнтів із нирковою недостатністю. Дорослі та пацієнти дитячого віку (віком > 28 днів) повинні мати визначений рСКФ та у доношених новонароджених (від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) повинен бути визначений сироватковий креатинін перед визначенням дози.

Оскільки допоміжна речовина сульфобутиловий ефір- β -циклодекстрин натрієва сіль (SBECD) виводиться нирками і акумулюється у пацієнтів із зниженою функцією нирок, введення препаратів, що містять SBECD (такі як ремдесивір), не рекомендується, або у доношених новонароджених (≥ 7 днів та ≤ 28 днів) із кліренсом креатиніну у сироватці крові ≥ 1 мг/дл, якщо потенційна вигода не перевищує потенційний ризик.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика ремдесивіру не оцінювалась у пацієнтів з печінковою недостатністю. Невідомо, чи потрібна корекція дозування у пацієнтів з печінковою недостатністю та ремдесивір слід застосовувати лише пацієнтам із порушеннями функції печінки, якщо потенційна вигода перевищує потенційний ризик.

Перед початком лікування ремдесивіром у всіх пацієнтів слід проводити лабораторне дослідження печінки та щодня під час прийому ремдесивіру.

Приготування та застосування дози для дорослих

Ремдесивір, 100 мг, ліофілізований порошок для ін'єкцій

Інструкції з відновлення

Виймають необхідну кількість однодозових флаконів із місця зберігання. Для кожного флакону:

- Відновлюють ліофілізований порошок ремдесивіру, додавши в асептичних умовах 19 мл стерильної води для ін'єкцій, та використовують для кожного флакону шприц та голку відповідного розміру.
- Викидають флакон, якщо вакуум перешкоджає введенню стерильної води для ін'єкцій у флакон.
- Негайно струшують флакон протягом 30 секунд.

- Залишають вміст флакона на 2-3 хвилини. В результаті повинен вийти прозорий розчин.
- Якщо вміст флакона розчинився не повністю, ще раз струшують флакон протягом 30 секунд та відстоюють вміст протягом 2-3 хвилин. За необхідності цю процедуру повторюють, поки вміст флакона повністю не розчиниться.
- Після розчинення кожен флакон містить 100 мг/20 мл (5 мг/мл) розчину ремдесивіру.
- Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевіряти на наявність механічних включень та зміни кольору, якщо це дозволяють зробити розчин та контейнер.
- Після відновлення загальний час зберігання до введення не повинен перевищувати 4 годин при кімнатній температурі або 24 години - в холодильнику (2°C до 8°C).

Інструкція з розведення

Під час змішування слід дотримуватися обережності, щоб запобігти ненавмисному забрудненню мікроорганізмами. Оскільки цей препарат не містить консервантів або бактеріостатичних засобів для приготування готового розчину для парентерального застосування необхідно дотримуватися асептичного методу приготування лікарських засобів.

За можливості, рекомендується завжди вводити лікарські засоби для внутрішньовенного застосування відразу після приготування.

- За допомогою таблиці 1 визначають об'єм 0,9% фізіологічного розчину, який необхідно відібрати з інфузійного мішка.

Таблиця 1: Рекомендовані інструкції щодо розведення – Ремдесивір, ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій для дорослих та дітей вагою ≥ 40 кг

Доза ремдесивіру	Інфузійний мішок з 0,9% фізіологічним розчином, який використовується	Об'єм фізіологічного розчину, який слід відібрати з інфузійного мішка з 0,9% фізіологічним розчином	Необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій
200 мг (2 флакона)	250 мл	40 мл	2 x 20 мл
	100 мл	40 мл	2 x 20 мл
100 мг (1 флакон)	250 мл	20 мл	20 мл
	100 мл	20 мл	20 мл

- Відбирають необхідний об'єм фізіологічного розчину з інфузійного мішка за допомогою шприца та голки відповідного розміру. Відкидають фізіологічний розчин, який відібрали з мішка.
- Відбирають із флакона з ремдесивіром необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій, використовуючи шприц відповідного розміру, зазначений у Таблиці 1. Будь-який невикористаний об'єм, що залишився у флаконі з ремдесивіром, відкидають.
- Вводять необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій у вибраний інфузійний мішок.
- Обережно обертають мішок 20 разів, щоб перемішати розчин у мішку. Не струшують.
- Приготовлений розведений розчин залишається стабільним протягом 4 годин при кімнатній температурі (20°C - 25°C) або 24 години в холодильнику (2°C - 8°C).

Інструкції з введення

Приготовлений розведений розчин не слід вводити одночасно з будь-яким іншим лікарським засобом. Сумісність ремдесивіру, розчин для ін'єкцій, з розчинами для внутрішньовенного ведення та лікарськими засобами, крім фізіологічного розчину, не відомі.

Вводять розведений розчин зі швидкістю інфузії, описаною в таблиці 2.

Таблиця 2: Рекомендована швидкість інфузії – Розведений ремдесивір, ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій у дорослих та дітей вагою ≥ 40 кг

Об'єм інфузійного мішка	Час введення інфузії	Швидкість інфузії
250 мл	30 хвилин	8,33 мл/хв
	60 хвилин	4,17 мл/хв
	120 хвилин	2,08 мл/хв
100 мл	30 хвилин	3,33 мл/хв
	60 хвилин	1,67 мл/хв
	120 хвилин	0,83 мл/хв

Спосіб введення та дози для дітей

Ремдесивір, 100 мг, ліофілізований порошок для ін'єкцій

Для дітей з масою тіла від 3,5 до <40 кг використовують тільки ремдесивір 100 мг, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Інструкції з відновлення

Виймають необхідну кількість однодозових флаконів із місця зберігання. Для кожного флакону:

- Відновлюють ліофілізований порошок ремдесивіру, додавши в асептичних умовах 19 мл стерильної води для ін'єкцій, та використовують для кожного флакону шприц та голку відповідного розміру. Викидають флакон, якщо вакуум перешкоджає введенню стерильної води для ін'єкцій у флакон.
- негайно струшують флакон протягом 30 секунд.
- залишають вміст флакона на 2-3 хвилини. В результаті повинен вийти прозорий розчин.
- Якщо вміст флакона розчинився не повністю, ще раз струшують флакон протягом 30 секунд та відстоюють вміст протягом 2-3 хвилин. За необхідності цю процедуру повторюють, поки вміст флакона повністю не розчиниться.
- Після розчинення кожен флакон містить 100 мг/20 мл (5 мг/мл) розчину ремдесивіру.
- Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевіряти на наявність механічних включень та зміни кольору, якщо це дозволяють зробити розчин та контейнер.
- Після відновлення загальний час зберігання до введення не повинен перевищувати 4 годин при кімнатній температурі або 24 години - в холодильнику (2°C до 8°C).

Інструкція з розведення

Під час змішування слід дотримуватися обережності, щоб запобігти ненавмисному забрудненню мікроорганізмами. Оскільки цей препарат не містить консервантів або бактеріостатичних засобів для приготування готового розчину для парентерального застосування необхідно дотримуватися асептичного методу приготування лікарських засобів. За можливості, рекомендується завжди вводити лікарські засоби для внутрішньовенного застосування відразу після приготування.

- За допомогою Таблиці 3 та Таблиці 4 визначають об'єм 0,9% фізіологічного розчину, який необхідно відібрати з інфузійного мішка. В Таблиці 3 та Таблиці 4 вказано необхідний об'єм для приготування дози препарату для дітей 5 мг/кг та 2,5 мг/кг, відповідно, залежно від їх маси тіла.

Таблиця 3: Рекомендовані інструкції щодо розведення навантажувальної дози для дітей за масою тіла від 3,5 кг до <40 кг

Маса тіла (кг)	Навантажувальна доза для дітей з масою тіла < 40 кг 5 мг/кг (мг)	Об'єм інфузійного мішка з 0,9% фізіологічного розчину, який використовується (мл)	Об'єм фізіологічного розчину, який слід відібрати та відкинути з інфузійного мішка з 0,9% фізіологічним розчином (мл)	Необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій (мл)
3,5	17,5	25	3,5	3,5
4	20		4	4
5	25		5	5
7,5	37,5	50	7,5	7,5
10	50		10	10
15	75		15	15
20	100	100	20	20
25	125 ^a		25(20 + 5)	25 (20 + 5)
30	150 ^a		30 (20+10)	30 (20+10)
35	175 ^a		35(20+15)	35(20 + 15)

а. Ці дози вимагають використання 2 флаконів Ремдесивіру для ін'єкцій

Таблиця 4: Рекомендовані інструкції щодо розведення підтримувальної дози для дітей за масою тіла від 3,5 кг до <40 кг

Маса тіла (кг)	Підтримувальна доза для дітей з масою тіла < 40 кг 2,5 мг/кг (мг)	Об'єм інфузійного мішка з 0,9% фізіологічного розчину, який використовується (мл)	Об'єм фізіологічного розчину, який слід відібрати та відкинути з інфузійного мішка з 0,9% фізіологічним розчином (мл)	Необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій (мл)
3,5	8,8	25	0	1,8
4	10		0	2
5	12,5		2,5	2,5
7,5	18,8	50	3,8	3,8
10	25		5	5
15	37,5		7,5	7,5
20	50	100	10	10
25	62,5		12,5	12,5
30	75		15	15
35	87,5		17,5	17,5

- Відбирають необхідний об'єм фізіологічного розчину з інфузійного мішка за допомогою шприца та голки відповідного розміру. Відкидають фізіологічний розчин, який відібрали з мішка.

- Відбирають із флакона з ремдесивіром необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій, використовуючи шприц відповідного розміру, зазначений у Таблиці 3 та Таблиці 4. Будь-який невикористаний об'єм, що залишився у флаконі з ремдесивіром, відкидають.
- Вводять необхідний об'єм відновленого ремдесивіру для ін'єкцій у вибраний інфузійний мішок.
- Обережно обертають мішок 20 разів, щоб перемішати розчин у мішку. Не струшувати.
- Приготовлений розведений розчин залишається стабільним протягом 4 годин при кімнатній температурі (20°C - 25°C) або 24 години в холодильнику (2°C - 8°C) (з урахуванням часу до розведення в рідинах для внутрішньовенного введення).

Інструкції з введення

Приготовлений розведений розчин не слід вводити одночасно з будь-яким іншим лікарським засобом. Сумісність ремдесивіру, розчин для ін'єкцій з розчинами для внутрішньовенного ведення та лікарськими засобами, крім фізіологічного розчину, не відомі.

Вводять розведений розчин зі швидкістю інфузії, описаною в Таблиці 5.

Таблиця 5: Рекомендована швидкість інфузії для дітей з масою тіла від 3,5 кг до <40 кг

Об'єм інфузійного мішка	Час введення інфузії	Швидкість інфузії ^a
100 мл	30 хвилин	3,33 мл/хв
	60 хвилин	1,67 мл/хв
	120 хвилин	0,83 мл/хв
50 мл	30 хвилин	1,67 мл/хв
	60 хвилин	0,83 мл/хв
	120 хвилин	0,42 мл/хв
25 мл	30 хвилин	0,83 мл/хв
	60 хвилин	0,42 мл/хв
	120 хвилин	0,21 мл/хв

а. Примітка: Швидкість інфузії можна регулювати залежно від загального об'єму, який необхідно вводити.

Зберігання приготованого розчину

Ліофілізований порошок

Після відновлення флакони можна зберігати протягом 4 годин при кімнатній температурі (від 20°C до 25°C) до введення або протягом 24 годин в холодильнику (від 2°C до 8°C). Розводити та застосовувати препарат слід протягом одного дня.

Розведений розчин для інфузії

Зберігають розведений Ремдесивір, розчин для інфузії протягом 4 годин при кімнатній температурі (20°C до 25°C) або протягом 24 годин в холодильнику (2°C до 8°C).

ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ:

Цей препарат не містить консервантів. Після приготування розведеного розчину будь-яку невикористану кількість флакона з одноразовою дозою ремдесивіру слід викинути. Слід вести відповідні записи, що свідчать про отримання, використання та видачу ремдесивіру. Для невідкритих флаконів слід вести відповідні записи, в яких вказують дані про видачу ремдесивіру; не викидати невикористані невідкриті флакони.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Ремдесивір протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до будь-якого інгредієнта ремдесивіру.

ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ ТА ЗАХОДИ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Існують обмежені клінічні дані щодо ремдесивіру. При застосуванні ремдесивіру можуть виникнути серйозні та неочікувані небажані явища, про які раніше не повідомлялося.

Реакції, пов'язані з введенням інфузії

Під час введення ремдесивіру спостерігалися та/або були тимчасово пов'язані з ним реакції, пов'язані з введенням інфузії. Ознаки та симптоми можуть включати гіпотонію, нудоту, блювоту, сильне потовиділення та тремтіння. Якщо з'являються ознаки та симптоми клінічно значущої реакції, пов'язаної із введенням інфузії, слід негайно припинити прийом ремдесивіру та розпочати відповідне лікування. Застосування ремдесивіру протипоказано пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до ремдесивіру.

Збільшений ризик підвищення рівня трансаміназ

В клінічних дослідженнях ремдесивіру, в тому числі у здорових добровольців та пацієнтів із COVID-19, спостерігалось підвищення рівня трансаміназ. У більшості здорових добровольців, які отримували препарат в дозі до 150 мг на день протягом 14 днів, спостерігали підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), в тому числі 10-кратне підвищення початкових значень у одного суб'єкта без ознак клінічного гепатиту; небажані явища ≥ 3 ступеня тяжкості не

спостерігалися. Також повідомлялося про підвищення рівня трансаміназ у пацієнтів з COVID-19, які отримували ремдесивір, в тому числі у одного пацієнта з підвищенням АЛТ до рівня, що 20 разів перевищував верхню межу норми. Оскільки підвищення рівня трансаміназ у деяких пацієнтів повідомлялося як симптом COVID-19, вплив ремдесивіру на підвищення рівня трансаміназ у цій популяції пацієнтів викликає сумніви.

У всіх пацієнтів до початку прийому ремдесивіру та щодня під час прийому ремдесивіру слід проводити лабораторне дослідження функції печінки,

- Ремдесивір не слід призначати пацієнтам, у яких рівень АЛТ на початку дослідження у ≥ 5 разів перевищував верхню межу норми.
- Прийом ремдесивіру слід припинити пацієнтам, у яких :
 - під час лікування ремдесивіром рівень АЛТ в ≥ 5 разів перевищує верхню межу норми. Прийом ремдесивіру можна відновити, якщо рівень АЛТ перевищує верхню межу норми в < 5 разів.

АБО

- Підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням рівнів кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або МНВ.

Серйозні побічні реакції

Побічною реакцією, пов'язаною з прийомом ремдесивіру у клінічних дослідженнях за участю здорових дорослих суб'єктів, було підвищення рівня печінкових трансаміназ. Додаткові побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, деякі з яких можуть бути серйозними, можна виявити при більш поширеному застосуванні.

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

Дослідження лікарських взаємодій ремдесивіру та інших супутніх лікарських засобів у людей не проводилися. In vitro ремдесивір є субстратом для ферментів, що метаболізують лікарські засоби CYP2C8, CYP2D6 та CYP3A4, а також субстратом для поліпептидів, що транспортують органічні аніони, 1B1 (DAPT1B1) та переносників Р-глікопротеїну (P-gp). In vitro, ремдесивір є інгібітором CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4 та NTCP. Клінічна значимість цих досліджень in vitro не встановлена.

РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

У здорових суб'єктів та госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою методом ПЛР інфекцією SARS-CoV-2 спостерігали поступове підвищення рівня АЛТ та АСТ при введенні навантажувальної дози ремдесивіру 200 мг, яку вводили внутрішньовенно 1-го дня. Після цього препарат вводили в дозі 100 мг внутрішньовенно один раз на день протягом до 9 днів. Механізм такого підвищення залишається невідомим.

Слід проводити відповідний клінічний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів для ранньої діагностики будь-яких потенційних небажаних явищ. Рішення щодо продовження або припинення прийому ремдесивіру після розвитку небажаних явищ слід приймати на основі клінічної оцінки співвідношення користі та ризику для людини.

Досвід клінічних досліджень

У рандомізованому, відкритому клінічному дослідженні (Дослідження GS-US-540-5773) ремдесивіру за участю 397 пацієнтів із COVID-19 тяжкого ступеня, які отримували ремдесивір протягом 5 (n = 200) або 10 днів (n = 197), небажані явища були зареєстровані у 71% та 74% суб'єктів відповідно, серйозні побічні реакції були зареєстровані у 21% та 35% досліджуваних відповідно, а небажані явища 3-го ступеня тяжкості були зареєстровані у 31% та 43% суб'єктів, відповідно. Дев'ять (5%) у групі застосування препарату протягом 5 днів та 20 (10%) у групі застосування препарату протягом 10 днів припинили лікування через розвиток небажаних явищ. Смертність від усіх причин на 28 день становила 10% у порівнянні з 13% у групах лікування протягом 5 та 10 днів, відповідно.

Побічні реакції з боку печінки

Досвід клінічних досліджень

Досвід застосування у здорових добровольців

У дослідженні GS-US-399-5505 (200 мг на добу з подальшим введенням дози 100 мг протягом 5-10 днів) та дослідженні GS-US-399-1954 (150 мг на добу протягом 7 або 14 днів), підвищення рівня трансаміназ 1 та 2 ступенів спостерігали у здорових добровольців, воно зникло після припинення прийому ремдесивіру.

Досвід застосування у пацієнтів з COVID-19

Відхилення лабораторних показників функції печінки ≥ 3 ступеня, про які повідомлялося в дослідженні GS-US-540-5773 ремдесивіру за участю 397 пацієнтів із тяжким COVID-19, яким призначали ремдесивір протягом 5 (n = 200) або 10 днів (n=197), наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6: Відхилення лабораторних показників функції печінки - Дослідження GS-US-540-5773

n/N (%)		Ремдесивір протягом 5 днів	Ремдесивір протягом 10 днів	Всього
АЛТ	3 ступеня	8/194(4)	11/191 (6)	19/385 (5)
	4 ступеня	4/194(2)	5/191 (3)	9/385 (2)
АСТ	3 ступеня	11/194 (6)	7/190 (4)	18/384 (5)
	4 ступеня	3/194(2)	4/190 (2)	7/384 (2)
Загальний білірубін	3 ступеня	1/193(1)	3/190 (2)	4/383 (1)
	4 ступеня	0	1/190 (1)	1/383 (< 1)

Досвід застосування у пацієнтів з вірусом Ебола

У дослідженні PALM 175 пацієнтів із вірусом Ебола були рандомізовані для прийому ремдесивіру. Про СНЯ щодо підвищення рівня трансаміназ або про печінкові реакції не повідомлялося.

Двадцять суб'єктів отримували ремдесивір у подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні збереження вірусу в спермі людини, які переохворіли на вірус Ебола. Попередні результати вказували на відсутність SAE для підвищення рівня трансаміназ.

Досвід використання з міркувань гуманностіДосвід застосування у пацієнтів з COVID-19

В дослідженні використання препарату з міркувань гуманності у пацієнтів з COVID-19 тяжкого або критичного ступеня тяжкості про порушення функції печінки повідомлялося у 11,7% (19/163) пацієнтів. Час до появи реакції від введення першої дози коливався від 1-16 днів. Четверо з цих пацієнтів припинили терапію ремдесивіром через підвищення рівнів трансаміназ, яке відбулося на 5-й день лікування ремдесивіром відповідно до протоколу.

Було виявлено сім випадків відхилень лабораторних показників - вони пов'язані з серйозним захворюванням печінки. У одного пацієнта в критичному стані із септичним шоком та поліорганною недостатністю виявлено 1 серйозне небажане явище (СНЯ) - підвищення білірубину крові. В інших випадках не повідомлялося про побічні явища, що свідчать про гіпербілірубінемію або симптоми гепатиту.

РЕКОМЕНДАЦІЇ З КОНТРОЛЮ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ

Враховуючи обмежений досвід застосування ремдесивіру у рекомендованій дозі та протягом зазначеного періоду, слід проводити відповідний клінічний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів для раннього виявлення під час прийому ремдесивіру будь-яких потенційних побічних явищ. Щодня під час прийому ремдесивіру слід проводити такі лабораторні дослідження: біохімічний аналіз крові, ЗАК, АЛТ, АСТ, білірубін та лужна фосфатаза; ниркові проби (креатинін та кліренс креатиніну).

ВИКОРИСТАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ**Вагітність**Резюме ризику

Не проводилось жодних відповідних та добре контрольованих досліджень використання ремдесивіру у вагітних жінок. Ремдесивір слід застосовувати під час вагітності лише у тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для матері та плоду.

У доклінічних дослідженнях репродуктивної токсичності ремдесивір не чинив несприятливого впливу на розвиток ембріону та плоду під час введення вагітним тваринам в результаті системного впливу (AUC) переважного метаболіту ремдесивіру (GS-441524), який у чотири рази (у щурів та кроликів) перевищував рекомендовану дозу для людини (РДЛ) (див. Дані).

Дані, отримані в ході досліджень на тваринах

Ремдесивір вводили внутрішньовенно вагітним щурам та кроликам (до 20 мг/кг/день) з 6 по 17 та з 7 по 20 день вагітності, відповідно, а також щурам з 6-го дня гестації до 20 дня лактації/після пологів. При застосуванні у нетоксичних дозах для вагітних тварин у щурів та кроликів не спостерігалися негативні наслідки для розвитку ембріону та плоду (щури та кролики) та для розвитку у пре/ постнатальний періоди (щури). Під час органогенезу вплив переважного метаболіту, що циркулює в кровотоці (GS-441524), був у 4 (щури та кролики) рази вищий, ніж вплив на людину при застосуванні РДЛ. У дослідженні пре/ постнатального розвитку вплив переважного метаболіту ремдесивіру, що циркулює в кровотоці (GS-441524), був аналогічним до впливу у людини при застосуванні РДЛ.

Матері, що годують груддюРезюме ризику

Інформація щодо наявності ремдесивіру в грудному молоці, впливу на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні, чи впливу на вироблення молока, відсутня. У дослідженнях на тваринах ремдесивір та його метаболіти були виявлені у щурят матерів, яким вводили ремдесивір, ймовірно через наявність ремдесивіру в молоці. Через можливість передачі вірусу немовлятам, які не мають SARS-CoV-2, та побічним реакціям внаслідок застосування препарату у немовлят, яких

годують груддю, слід враховувати переваги грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері у прийомі ремдесивіру та будь-який потенційний несприятливий вплив ремдесивіру або основного захворювання матері на дитину, яка отримує грудне молоко.

Дані, отримані в ході досліджень на тваринах

Ремдесивір та його метаболіти були виявлені в плазмі щурят, що отримують грудне молоко, ймовірно, через присутність ремдесивіру та/або його метаболітів у молоці після щоденного внутрішньовенного введення ремдесивіру вагітним матерям з 6-го дня гестації до 20-го дня лактації. Вплив на щурят, які отримували грудне молоко, становив приблизно 1% від впливу на організм матері на 10-й день лактації.

Діти

Безпеку та ефективність ремдесивіру для лікування COVID-19 у дітей не вивчали. Інструкції щодо дозування для дітей отримували на основі фармакокінетичних даних для здорових дорослих добровольців та даних *in vitro* для ремдесивіру та інших подібних сполук в рамках підходу до моделювання фармакокінетичної моделі, основаної на фізіології (ФКОФ), який враховує вікові зміни метаболізму, розподілу та виведення ремдесивіру.

Для дітей з масою тіла від 3,5 кг до <40 кг застосовують лише ремдесивір 100 мг, ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Перед введенням препарату дітям (віком >28 днів) необхідно визначити кліренс креатиніну, а доношеним новонародженим (віком від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) необхідно визначити рівень креатиніну в сироватці крові. У дітей слід контролювати функцію нирок та враховувати можливість припинення терапії в разі її значного зниження. Не слід застосовувати ремдесивір у дітей (віком > 28 днів) із рШКФ <30 мл/хв та у доношених новонароджених (віком від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) з кліренсом креатиніну ≥ 1 мг/дл, якщо потенційна користь не перевищує потенційний ризик.

Оскільки допоміжна речовина, натрієва сіль сульфобутилового ефіру β -циклодекстрина (SBECD), виводиться нирками та накопичується у пацієнтів із зниженою функцією нирок, дорослим та дітям (віком > 28 днів) із рШКФ <30 мл/хв та доношеним новонародженим (віком від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) з кліренсом креатиніну ≥ 1 мг/дл не рекомендується призначати препарати, що містять SBECD у складі (наприклад, ремдесивір), якщо тільки потенційна користь не перевищує потенційний ризик.

Люди літнього віку

Фармакокінетику ремдесивіру у пацієнтів віком >65 років не оцінювали. Як правило, слід дотримуватися належної обережності при призначенні ремдесивіру та контролювати стан пацієнтів літнього віку, які частіше мають знижену функцію печінки, нирок або серця, а також супутні захворювання або приймають інші лікарські засоби.

Порушення функції нирок

Фармакокінетику ремдесивіру у пацієнтів з порушенням функції нирок не оцінювали; перед введенням препарату дітям (віком >28 днів) необхідно визначити кліренс креатиніну, а доношеним новонародженим (віком від ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) необхідно визначити рівень креатиніну в сироватці крові. Ремдесивір не рекомендується застосовувати у дорослих та дітей (віком >28 днів) із рШКФ менше 30 мл/хвилину або у доношених новонароджених (віком ≥ 7 днів до ≤ 28 днів) із кліренсом креатиніну ≥ 1 мг/дл, якщо тільки потенційна вигода не перевищує потенційний ризик.

Порушення функції печінки

Фармакокінетику ремдесивіру у пацієнтів з порушенням функції печінки не оцінювали. Невідомо, чи необхідно коригувати дозу у пацієнтів з порушенням функції печінки, а ремдесивір слід застосовувати лише у пацієнтів з порушенням функції печінки, лише якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик.

У всіх пацієнтів до початку прийому ремдесивіру та щодня під час прийому ремдесивіру слід проводити лабораторне дослідження функції печінки.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

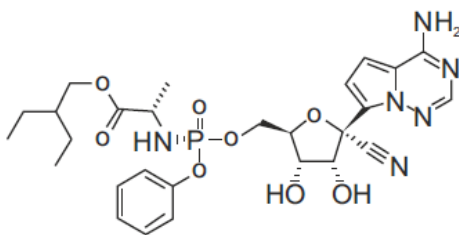
Досвід гострого передозування ремдесивіру у людини відсутній. Лікування передозування ремдесивіром повинно складатися із загальних допоміжних заходів, включаючи контроль життєво важливих показників та спостереження за клінічним станом пацієнта. Специфічного антидоту для лікування передозування ремдесивіром не має.

ОПИС ПРЕПАРАТУ

Ремдесивір – нуклеозидний інгібітор РНК-полімерази.

Хімічна назва ремдесивіру-2-етилбутил N-{(S)-[2-C-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-7-іл)-2,5-ангідро-d-альтронітрил-6-0-іл]феноксифосфорил}-L-аланінат. Молекулярна формула $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ і молекулярна маса 602,6 г/моль.

Ремдесивір має таку структурну формулу:



Зовнішній вигляд

Ліофілізований порошок

Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій - це стерильний ліофілізований порошок без консервантів, який слід розчинити у 19 мл стерильної води для ін'єкцій та розвести у 0,9% фізіологічному розчині перед введенням шляхом внутрішньовенної інфузії. Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій, постачається у однодозовій прозорій скляній ампулі.

Зовнішній вигляд: ліофілізований порошок від біло-жовтуватого до жовтого кольору.

Неактивні інгредієнти

Неактивними інгредієнтами є сульфобутиловий ефір бета-циклодекстрину натрієвої солі (SBECD), вода для ін'єкцій, відповідно до Фармакопеї США, також може включати соляну кислоту і/або гідроксид натрію для регулювання рН. Ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій, містить 3 г SBECD.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО МІКРОБІОЛОГІЮ/РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Антивірусна активність

Ремдесивір виявляв протівірусну активність клітинної культури проти клінічного ізоляту SARS-CoV-2 у первинних епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини (HAE) з 50% ефективною концентрацією (EC₅₀) 9,9 нМ через 48 годин після застосування. Значення EC₅₀ ремдесивіру проти SARS-CoV-2 у клітинах Vero становили 137 нМ через 24 години та 750 нМ через 48 годин після застосування.

Резистентність

Немає клінічних даних щодо розвитку резистентності SARS-CoV-2 до ремдесивіру. Розвиток резистентності клітинної культури SARS-CoV-2 до ремдесивіру до сьогодні не оцінювався.

Аналіз резистентності культури клітин до ремдесивіру, з використанням вірусу мишачого гепатиту CoV гризунів виявив 2 заміни (F476L і V553L) у вірусній РНК-залежній РНК-полімеразі в консервативних залишках CoV, що призвело до зниження сприйнятливості до ремдесивіру в 5,6 разів. Мутантні віруси продемонстрували знижену реплікативну здатність у культурі клітин, та введення відповідних заміни (F480L і V557L) у SARS-CoV призвело до 6-кратної зниженої сприйнятливості до ремдесивіру в культурі клітин та послаблення патогенезу SARS-CoV на мишачій моделі.

НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

Неклінічний токсикологічний профіль ремдесивіру був охарактеризований шляхом проведення досліджень повторних доз на щурах та яванських макаках із дозуванням один раз на день тривалістю до 4 тижнів, досліджень для оцінки генотоксичного потенціалу сполуки, акумулятора репродукції та науково-технічних досліджень (фертильність у щурів, ембріофетальний розвиток у щурів та кроликів та дослідження до та після розвитку у щурів) та дослідження гемолізу/сумісності крові. Після повторного введення доз щурам та мавпам нирку визначили органом-мішенню. В обох видів клінічна хімія, аналіз сечі та/чи біомаркери сечі були ранніми предикторами спостережуваних змін у нирках.

Канцерогенез

Враховуючи короткочасне введення ремдесивіру для лікування COVID-19, довгострокові дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу ремдесивіру не потрібні.

Мутагенез

Ремдесивір не був генотоксичним в ряді аналізів, включаючи мутагенність бактерій, хромосомну аберацію з використанням лімфоцитів периферичної крові людини та аналізи мікроядерних процесів in vivo на щурах.

Порушення фертильності

Неклінічні дослідження токсичності на щурах не продемонстрували несприятливого впливу на фертильність самців при впливі переважного метаболіту, що циркулює (GS-441524), приблизно в 2 рази більше, ніж у людини при ревматичному ураженні серця.

Репродуктивна токсичність, включаючи зменшення жовтих тіл, кількості місць імплантації та життєздатних ембріонів, спостерігалася при введенні ремдесивіру щодня внутрішньовенно у системно токсичній дозі (10 мг/кг) самкам щурів за 14 днів до спаровування та під час зачаття; вплив переважного циркулюючого метаболіту (GS-441524) в 1,3 рази перевищував вплив у людей при ревматичному ураженні серця.

Токсикологія тварин і/або фармакологія

Внутрішньовенне введення (повільне болюсне) ремдесивіру самцям макак-резус у дозах 5, 10 та 20 мг/кг/добу протягом 7 днів призвело до підвищення на всіх рівнях дози середнього азоту сечовини та середнього рівня креатиніну, атрофії ниркових каналців, базофілії і кальцинації.

Внутрішньовенне введення (повільне болюсне) ремдесивіру щурам у дозах ≥ 3 мг/кг/день протягом 4 тижнів призвело до результатів, що свідчать про пошкодження та/чи дисфункцію нирок.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДАНІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ НА ТВАРИНАХ

В даний час невідомо, як протівірусна активність Ремдесивіру, яка спостерігається на тваринних моделях, інфікованих SARS-CoV-2, призведе до клінічної ефективності у пацієнтів із симптоматичним захворюванням. Основні атрибути неклінічного профілю Ремдесивіру, що підтримують його розробку для лікування COVID-19, наведені нижче:

- Ремдесивір демонстрував протівірусну активність культури клітин проти клінічного ізоляту SARS-CoV-2 у первинних епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини (значення $EC_{50} = 9,9$ нМ). Повідомляється, що значення EC_{50} ремдесивіру проти SARS-CoV-2 у клітинах Vero становили 137 нМ через 24 години та 750 нМ через 48 годин після застосування.
- Ремдесивір виявляв протівірусну активність у макак-резус, інфікованих SARS-CoV-2. Введення Ремдесивіру у дозі 10/5 мг/кг (перша доза 10 мг/кг, а потім 5 мг/кг один раз на день) з використанням внутрішньовенної болюсної ін'єкції, розпочатої через 12 годин після інокуляції SARS-CoV-2, призвело до зменшення клінічної ознаки респіраторних захворювань, патології легень та значних уражень легень, а також рівнів вірусної РНК у легенях порівняно з тваринами, які отримували лікування носіями.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ТА ДОДАТКОВІ ДАНІ ДЛЯ ЕУА

Ремдесивір - це протівірусний препарат, який має дані двох рандомізованих клінічних випробувань та програми співчутливого використання у пацієнтів з COVID-19 та клінічних випробувань на здорових добровольцях та пацієнтах із вірусом Ебола.

Клінічні випробування на пацієнтах із COVID-19

Дослідження NIAID ACTT-1

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні оцінювали ремдесивір у дозі 200 мг 1 раз на день протягом 1 дня з подальшим застосуванням ремдесивіру 100 мг один раз на день протягом 9 днів (загалом до 10 днів внутрішньовенної терапії) у госпіталізованих дорослих пацієнтів з COVID-19. У рамках дослідження було включено 1063 госпіталізованих пацієнтів у для отримання ремдесивіру або плацебо у відношенні 1:1. Первинним клінічним результатом був час відновлення протягом 28 днів після рандомізації. У попередньому аналізі первинного клінічного результату, проведеного після досягнення 606 одужань, медіанний час до одужання становив 11 днів у групі ремдесивіру порівняно з 15 днями у групі плацебо (відношення ризику 1,31; 95% ДІ 1,12-1,54, $p < 0,001$). Смертність становила 8,0% для групи ремдесивіру проти 11,6% для групи плацебо ($p = 0,059$).

Дослідження GS-US-540-5773

У рандомізованому відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні (Дослідження GS-US-540-5773) пацієнтів з важкою формою COVID-19 порівняно 197 дорослих пацієнтів, які отримували ремдесивір 200 мг один раз на день, а потім ремдесивір 100 мг один раз на день протягом 9 днів (протягом загальних 10 днів внутрішньовенної терапії) з 200 дорослими пацієнтами, які отримували ремдесивір 200 мг один раз на день, а потім ремдесивір 100 мг протягом 4 днів (загалом 5 днів внутрішньовенної терапії), плюс стандартне лікування. Первинним клінічним результатом був клінічний стан, який оцінювали за 7-бальною порядковою шкалою на 14 день після рандомізації. Дослідження показало, що пацієнти, які отримували 10-денний курс лікування ремдесивіром, мали подібне поліпшення клінічного стану в порівнянні з тими, хто отримував 5-денний курс лікування (співвідношення шансів від 10 до 5 днів: 0,76; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,51 до 1,13] 14-го дня).

Клінічне покращення визначали як поліпшення на два або більше балів від вихідного рівня за заздалегідь визначеною 7-бальною шкалою, починаючи від виписки з лікарні і закінчуючи підвищенням рівня кисневої підтримки до смерті. Пацієнти досягли клінічного одужання, якщо їм більше не потрібна киснева підтримка або їх виписали з лікарні.

Час до клінічного покращення для 50% пацієнтів становив 10 днів у групі лікування протягом 5 днів та 11 днів у групі лікування протягом 10 днів. На 14-й день спостережувані показники між 5- та 10-денними групами лікування становили 65% проти 54% клінічного покращення, 70% проти 59% клінічного одужання та 8% проти 11% смертності.

Програма використання з міркувань гуманності у пацієнтів з COVID-19

Ремдесивір був наданий за програмою використання незареєстрованого препарату з міркувань гуманності для більш ніж 1200 дорослих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) т аз проявами важкого захворювання. Крім того, ремдесивір надавали 76 педіатричним пацієнтам віком до 18 років та 96 вагітним жінкам через програму використання незареєстрованого препарату з міркувань гуманності.

Пацієнтів лікували ремдесивіром у дозі 200 мг один раз на день, потім ремдесивіром у дозі 100 мг протягом 9 днів внутрішньовенно, плюс стандартне лікування, протягом загальної терапії до 10 днів.

Клінічні випробування на здорових дорослих

Ремдесивір оцінювали у чотирьох дослідженнях фази 1 на 138 здорових дорослих добровольцях (дослідження GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-4231 та GS-US-399-5505). У цих дослідженнях спостерігались тимчасові

градуйовані підвищення рівня АЛТ та АСТ при повторних дозах Ремдесивіру один раз на добу.

Клінічне дослідження у пацієнтів із вірусом Ебола

Додаткові дані про безпеку наведені у дослідженні PALM, фазі 2/3, відкритому, рандомізованому, паралельному груповому дослідженні для оцінки безпеки та ефективності досліджуваних методів лікування, включаючи ремдесивір, у пацієнтів із вірусом Ебола. Для прийому ремдесивіру було відібрано 175 пацієнтів. Загалом було повідомлено про 9 серйозних небажаних явищ, які дослідник визначив таки ми, що не пов'язані з основною хворобою вірусу Ебола, для учасників, які отримували ремдесивір. З них подія гіпотонії, яка мала місце під час введення навантажувальної дози та призвела до летальної зупинки серця, вважалася пов'язаною з ремдесивіром. Незалежний комітет фармаконагляду відзначив, що смерть не можна легко відрізнити від основної фульмінантної хвороби, викликаной вірусом Ебола.

ФОРМА ПОСТАЧАННЯ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Форма постачання

Ліофілізований порошок

Ремдесивір для ін'єкцій, 100 мг, постачається у вигляді однодозової ампули, що містить стерильний ліофілізований порошок біло-жовтуватого- кольору, який слід розчинити у 19 мл стерильної води для ін'єкцій та розвести у 0,9% фізіологічному розчині перед внутрішньовенною інфузією. Після розчинення кожна ампула міститиме 5 мг/мл розбавленого розчину ремдесивіру з достатнім об'ємом, щоб забезпечити виведення 20 мл розчину 5 мг/мл, що містить 100 мг ремдесивіру.

Викиньте невикористану порцію.

Ємність не можна закривати натуральним латексом.

Зберігання та використання

Не використовуйте повторно та не зберігайте невикористаний ліофілізований порошок ремдесивіру, розчин для ін'єкцій або розведений розчин для інфузій для подальшого використання. Цей продукт не містить консервантів.

Ліофілізований порошок

Зберігайте ремдесивір, 100 мг ліофілізований порошок для ін'єкцій, в ампулах для ін'єкцій при температурі нижче 30°C до необхідності для використання. Не використовувати після закінчення терміну придатності.

Після розчинення стерильною водою розчин стабільний протягом 4 годин при кімнатній температурі (20°C - 25°C) або 24 години при охолодженій температурі (2 ° C - 8 ° C).

Після розведення для інфузій: Приготовлений розведений розчин є стабільним протягом 4 годин при кімнатній температурі (від 20 ° C до 25 ° C) або 24 години при температурі в холодильнику (2°C до 8°C).

КОВІФОР виготовляється за ліцензією компанії «Gilead Sciences, Inc.».

Вироблено: HETERO LABS LIMITED

Хайдерабад, Індія.

Виготовлено на виробничих потужностях:

ASPIRO PHARMA LiMiTED

Servey № 321, Biotech Park,

Phase-III, Karkapatla Village,

Markook Mandal, Siddipet Dist.,

Telangana State - 502281, India.

Видано: 05/2020

2058329

21000898