МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Лагеврио

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Лагеврио

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: молнупиравир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ

1 капсула содержит:

действующее вещество: молнупиравир 200 мг;

вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

состав капсулы: краситель железа оксид красный, титана диоксид, гипромеллоза.

ОПИСАНИЕ

Капсулы оранжево-красного цвета, непрозрачные, размера № 0, с логотипом компании (графический символ) на крышке капсулы и надписью «82» на корпусе капсулы, напечатанными белыми чернилами.

Содержимое капсул: порошок от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусные препараты системного действия, противовирусные препараты прямого действия

КОД АТХ: J05A

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Молнупиравир является пролекарством, которое метаболизируется до рибонуклеозидного аналога N-гидроксицитидина (NHC), подвергающегося фосфорилированию в клетках с образованием фармакологически активного рибонуклеозид трифосфата (NHC-TP). NHC-TP действует по механизму, известному как «катастрофа ошибок» в процессе

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

репликации вируса. Встраивание NHC-TP в вирусную РНК с помощью фермента РНК-полимеразы приводит к накоплению ошибок в геноме вируса, результатом чего является подавление репликации

Противовирусная активность

В эксперименте на культуре клеток NHC был активен против SARS-CoV-2 с 50% эффективной концентрацией (EC_{50}) в диапазоне от 0,67 до 2,66 мкмоль в клетках A-549 и от 0,32 до 2,03 мкмоль в клетках Vero E6. NHC обладает примерно одинаковой активностью в отношении вариантов SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Альфа), B.1.351 (Бета), P.1 (Гамма) и B.1.617.2 (Дельта) со значениями EC_{50} 1,59, 1,77 и 1,32 и 1,68 мкмоль, соответственно. При исследовании NHC в комбинации с абакавиром, эмтрицитабином, гидроксихлорохином, ламивудином, нелфинавиром, ремдесивиром, рибавирином, софосбувиром или тенофовиром не наблюдалось никакого влияния на противовирусную активность NHC против SARS-CoV-2 *in vitro*.

Фармакодинамические эффекты

Клинических исследований взаимосвязи между NHC и внутриклеточным NHC-TP и противовирусной эффективностью не проводилось.

Резистентность

В клинических исследованиях Фазы 2 по изучению молнупиравира при лечении COVID-19 не было выявлено никаких аминокислотных замен у SARS-CoV-2, которые ассоциировались бы с резистентностью к NHC. Исследования на культуре клеток по изучению мутаций, приводящих к резистентности SARS-CoV-2 к NHC, не завершены.

Фармакокинетика

Молнупиравир представляет собой 5′-изобутиратное пролекарство, которое подвергается гидролизу с образованием NHC раньше, чем достигает системного кровотока. Фармакокинетика NHC примерно одинакова у здоровых людей и пациентов с COVID-19. Фармакокинетика NHC в равновесном состоянии после приема 800 мг молнупиравира каждые 12 часов представлена в Таблице 1.

Таблица 1: Фармакокинетика NHC после приема 800 мг молнупиравира каждые 12 часов

Среднее геометрическое NHC (%КВ)		
$AUC_{0\text{-}12час}$ (нг × час/мл)*	C_{max} (нг/мл)†	$C_{12час}$ (нг/мл)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)
%КВ: Геометрический коэффициент вариации		

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

* Значения были получены на основании популяционного ФК анализа.

† Значения были получены в исследовании Фазы 1 у здоровых добровольцев.

Всасывание

После перорального приема 800 мг молнупиравира два раза в сутки медиана времени до достижения пиковых концентраций NHC в плазме (T_{max}) составила 1,5 часа.

Влияние пищи на всасывание при пероральном приеме

У здоровых добровольцев прием однократной дозы молнупиравира 200 мг одновременно с приемом пищи с высоким содержанием жиров приводил к снижению пиковых концентраций NHC (C_{max}) на 35%, AUC значимо не изменялась.

Распределение

NHC не связывается с белками плазмы.

Выведение

Эффективный период полувыведения NHC составляет приблизительно 3,3 часа. Доля препарата, экскретируемая с мочой в виде NHC, составляла ≤3% от дозы у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол, раса и возраст

Популяционный ФК анализ показал, что возраст, пол, расовая и этническая принадлежность не оказывали значимого влияния на фармакокинетику NHC.

Пациенты детского возраста

Препарат Лагеврио не изучался у пациентов детского возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью

Экскреция через почки не является значимым путем выведения NHC. У пациентов с любой степенью нарушения функции почек коррекции дозы не требуется. В популяционном ФК анализе легкое или умеренное нарушение функции почек не оказывало значимого влияния на фармакокинетику NHC. Фармакокинетика молнупиравира и NHC у пациентов с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2 или на гемодиализе не изучалась (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика молнупиравира и NHC у пациентов с нарушением функции печени не изучалась. По данным доклинических исследований не ожидается, что печеночный путь элиминации будет значимым путем выведения NHC; поэтому нарушение функции печени,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

скорее всего, не будет влиять на экспозицию NHC. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Лагеврио показан для лечения подтвержденных случаев COVID-19 от легкого до среднетяжелого течения у взрослых пациентов из групп риска прогрессирования до тяжелого течения COVID-19 и/или госпитализации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные по применению препарата Лагеврио у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности.

Препарат Лагеврио не рекомендуется к применению во время беременности. Женщинам с сохраненной детородной функцией следует использовать эффективную контрацепцию в течение всего периода лечения и еще 4 дня после приема последней дозы препарата Лагеврио (молнупиравир).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли молнупиравир или какие-либо из компонентов молнупиравира с грудным молоком, влияют ли они на выработку грудного молока у человека или оказывают какое-либо влияние на вскармливаемого грудным молоком ребенка. Исследований применения молнупиравира во время лактации у животных не проводилось.

На основании потенциальной возможности нежелательных реакций со стороны ребенка при применении препарата Лагеврио, во время лечения и в течение 4 дней после приема последней дозы препарата Лагеврио грудное вскармливание не рекомендуется.

Фертильность

Не наблюдалось влияния на женскую и мужскую фертильность у крыс при применении NHC в концентрациях, превышавших рекомендуемую клиническую дозу (РКД) у людей в 2 и 6 раз, соответственно.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Лагеврио составляет 800 мг (четыре капсулы по 200 мг), которые принимают внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней.

Безопасность и эффективность молнупиравира при назначении на период дольше 5 дней не установлена (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Начать лечение препаратом Лагеврио следует как можно раньше после установления диагноза COVID-19 и в пределах 5 дней от момента появления симптомов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Пропуск дозы

Если пациент пропустил прием дозы препарата Лагеврио, и относительно обычного времени его приема прошло менее 10 часов, следует как можно раньше принять пропущенную дозу и вернуться к обычному режиму дозирования. Если пациент пропустил дозу и прошло более 10 часов, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а вместо этого принять следующую дозу в обычное запланированное время. Пациентам не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Особые популяции

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата Лагеврио на основании возраста не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Лагеврио у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Фармакологические свойства»,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

подраздел «Фармакодинамика»).

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы Лагеврио 200 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Капсулы не следует вскрывать, измельчать или разжевывать.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткое описание профиля безопасности

По данным промежуточного анализа исследования Фазы 3 у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19, получавших лечение молнупиравиром (n=386), наиболее частыми нежелательными реакциями (у ≥1% пациентов), зарегистрированными во время лечения и в течение 14 дней после приема последней дозы, были диарея (3%), тошнота (2%), головокружение (1%) и головная боль (1%), которые имели 1 (легкую) степень или 2 (умеренную) степень.

Сводная таблица по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции перечислены ниже с распределением по классам систем органов и по частоте. Частота определялась следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000).

Частота	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны нервной системы	
Частые	головокружение, головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Частые	диарея, тошнота
Нечастые	рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Нечастые	сыпь, крапивница

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке при применении препарата Лагеврио у человека отсутствуют. Лечение передозировки препаратом Лагеврио должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих мониторинг клинического состояния пациента. Не ожидается, что гемодиализ будет приводить к эффективной элиминации NHC.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

На основании ограниченного количества доступных данных никаких лекарственных взаимодействий идентифицировано не было. Клинических исследований лекарственных взаимодействий с молнупиравиром не проводилось. Молнупиравир гидролизируется с образованием N-гидроксицитидина (NHC) раньше, чем он достигает системного кровотока. Захват NHC и его метаболизм до NHC-TP протекают по тем же путям, что и метаболизм эндогенных пиримидинов. NHC не является субстратом основных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, или транспортеров. На основании исследований *in vitro*, ни молнупиравир, ни NHC не являются ингибиторами или индукторами основных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, или транспортеров. Исходя из этого, возможность взаимодействия молнупиравира или NHC с одновременно принимаемыми препаратами считается маловероятной.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) на дозу из 4 капсул, то есть, практически "не содержит натрия".

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по изучению влияния молнупиравира на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы, 200 мг.

По 40 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный защитной мембраной и закрытый пластмассовой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Допускается наличие контроля вскрытия упаковки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007987-250322
СОГЛАСОВАНО

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Патеон Фармасьютикалс Инк., США

Patheon Pharmaceuticals Inc.,

2110 East Galbraith Road. Cincinnati, 45237, USA

или

МСД Интернэшнл ГмбХ (Пуэрто-Рико Бранч) ЛЛС, Пуэрто-Рико

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch),

Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, USA

или

Патеон Инк, Канада

Patheon Inc.,

111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canada

Упаковано / Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, the Netherlands

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»

Olga Ptushko

Digitally signed by Olga Ptushko
Date: 2022.02.13 16:19:59 +03'00'

Птушко О.Т.