

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

Ковипир, 200 мг, капсулы.

Ковипир, 400 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: молнупиравир.

Ковипир, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг молнупиравира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4.).

Ковипир, 400 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 400 мг молнупиравира.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ковипир, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера №1, имеющие белого цвета корпус и от оранжевого до красно-оранжевого цвета крышечки.

Ковипир, 400 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера №00, имеющие белого цвета корпус и от красного до коричневого цвета крышечки.

Содержимое капсул: от белого до желтого цвета порошок.

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

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), подтвержденной результатами диагностического теста на SARS-CoV-2, легкого или среднетяжелого течения у взрослых пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения (см. раздел 4.4.) и не требующих дополнительной оксигенотерапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует проводить под наблюдением врача, который имеет опыт в лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Режим дозирования

Взрослые

Для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, рекомендуется следующий режим дозирования:

– по 4 капсулы 200 мг или 2 капсулы 400 мг перорально 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

Разовая доза составляет 800 мг. Суточная доза составляет 1600 мг. Продолжительность курса лечения – 5 суток.

Лечение лекарственным препаратом Ковипир должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

В случае пропуска очередной дозы препарата, если опоздание в приеме составило менее 10 часов от назначенного времени приема, пропущенную дозу следует принять как можно скорее и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 10 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время. Пациент не должен принимать двойную дозу препарата, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Ковипир не требуется в зависимости от возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата Ковипир не требуется для пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата Ковипир не требуется для пациентов с печеночной недостаточностью.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения препарата Ковипир у детей до 18 лет.

Способ применения

Молнупиравир принимается внутрь независимо от приема пищи.

Капсулы следует проглатывать целиком, не вскрывая, не измельчая и не разжевывая их, запивая достаточным количеством жидкости (например, стакан воды).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к молнупираву или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность или планирование беременности.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с нарушением функции печени необходим контроль биохимических показателей крови.

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения: ***возраст ≥ 60 лет, ожирение ($ИМТ > 30$ кг/м²), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.***

Применение препарата Ковипир возможно только под наблюдением врача.

При развитии побочного действия необходимо сообщить об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Поскольку в исследованиях молнупиравира на животных наблюдалась репродуктивная токсичность, препарат Ковипир нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

При назначении лекарственного препарата Ковипир женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.

Женщинам, способным к деторождению, необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проинструктировать их по использованию эффективных методов контрацепции во время приема препарата и в течение 4 дней после его окончания. При предположении о возможном наступлении беременности необходимо незамедлительно отменить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Данные о наличии молнупиравира в грудном молоке отсутствуют. Данные о возможном влиянии молнупиравира на выработку грудного молока или влияние на ребенка, вскармливаемого грудью, отсутствуют. Исследования влияния молнупиравира на лактацию

у животных не проводились. Исходя из возможности развития побочных реакций у грудных детей, необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема и в течение 4 дней после последней дозы препарата Ковипир.

В связи с тем, что в исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность молнупиравира, рекомендовано использование эффективных методов контрацепции у мужчин во время приема препарата и в течение 3 месяцев после его окончания.

Гиперчувствительность

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности при применении молнупиравира (см. раздел 4.8). При появлении признаков или симптомов клинически значимой реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить прием молнупиравира и начать прием соответствующих препаратов и/или поддерживающую терапию.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Опыт применения молнупиравира у пациентов с какой-либо степенью печеночной недостаточности ограничен.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, состоящую из 4 капсул, то есть по сути не содержит натрия.

Красители

Ковипир, 200 мг, капсулы

Препарат содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Ковипир, 400 мг, капсулы

Препарат содержит азорубин, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

На основании ограниченного количества доступных данных никаких лекарственных взаимодействий идентифицировано не было. Клинических исследований лекарственных взаимодействий с молнупиравиром не проводилось. Молнупиравир гидролизуется 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 ННС с одновременно принимаемыми препаратами считается маловероятной.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению молнупиравира у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Пероральное введение молнупиравира беременным крысам в период органогенеза приводило к смертности эмбрионов и тератогенности при концентрациях ННС, превышающих таковые у человека при применении рекомендуемой клинической дозы у человека в 7,5 раз, и вызывало задержку роста плода при экспозиции ННС в 2,9 раза выше рекомендуемой клинической дозы у человека.

Пероральное введение молнупиравира беременным крольчихам в период органогенеза приводило к снижению массы тела плода при экспозиции ННС в 18 раз выше экспозиции ННС в рекомендуемой клинической дозе у человека.

Экспозиция ННС у человека по уровню дозы, не оказывающей наблюдаемого нежелательного эффекта (NOAEL), отличается от крыс и кроликов в 0,8 и 6,5 раз, соответственно, по отношению к рекомендуемой клинической дозе у человека.

Поскольку материнская токсичность наблюдалась как у крыс, так и у кроликов во всех дозах, при которых наблюдались эмбриотоксические эффекты, то нельзя исключить влияние молнупиравира на показатели материнской токсичности.

Молнупиравир противопоказан во время беременности, а также женщинам, способным к деторождению, не использующих надежные методы контрацепции.

При назначении лекарственного препарата молнупиравир женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.

Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания в течение 4 дней.

Лактация

Данные о наличии молнупиравира в грудном молоке отсутствуют. Данные о возможном влиянии молнупиравира на выработку грудного молока или влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствуют.

Исследования влияния молнупиравира на лактацию у животных не проводились. Исходя из возможности развития побочных реакций у младенцев, необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема и в течение 4 дней после последней дозы молнупиравира.

Фертильность

На фоне концентраций ННС, которые превышали таковые у человека при применении рекомендуемой клинической дозы для человека приблизительно в 2 и 6 раз, соответственно, у крыс не наблюдалось влияния на фертильность самцов и самок.

В связи с тем, что в исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность молнупиравира, рекомендовано использование эффективных методов контрацепции у мужчин во время приема препарата и в течение 3 месяцев после его окончания.

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

Исследований влияния молнупиравира на способность управлять автомобилем не проводилось.

Во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными во время лечения молнупиравиром в дозе 800 мг каждые 12 часов в течение 5 дней и в течение 14 дней после приема последней дозы препарата, были диарея (3 %), тошнота (2 %), головокружение (1 %) и головная боль (1 %), которые имели легкую или среднюю степень тяжести.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции ниже указаны по классам органов и систем и частоте развития. Частоты определялись следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	часто	головокружение, головная боль
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	часто	диарея, тошнота
	нечасто	рвота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	нечасто	сыпь, крапивница

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Нет данных о случаях передозировки лекарственных препаратов с действующим веществом молнупиравир.

Лечение

В случае передозировки лекарственным препаратом Ковипир лечение рекомендовано проводить на основе общих поддерживающих мер, включая мониторинг клинического состояния пациента. Ожидается, что гемодиализ не приведет к эффективной элиминации действующего вещества препарата.

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: J05AB18

Механизм действия

Молнупиравир представляет собой пролекарство, метаболизирующееся до аналога рибонуклеозида N-гидроксицитидин (ННС). ННС распределяется в клетки и фосфорилируется с образованием фармакологически активного рибонуклеозидтрифосфата (ННС-ТР).

ННС-ТР действует за счет механизма, известного как катастрофа ошибок во время процесса репликации вируса. Встраивание ННС-ТР в вирусную РНК с помощью фермента РНК-полимеразы приводит к накоплению ошибок в геноме вируса, результатом чего является подавление репликации.

Противовирусная активность

ННС в эксперименте на культуре клеток проявлял активность в отношении SARS-CoV-2 с 50 % эффективной концентрацией (EK_{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. ННС обладал аналогичной активностью против вариантов SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Альфа), B.1351 (Бета), P.1 (Гамма) и B.1.617.2 (Дельта) со значениями EK_{50} 1,59, 1,77 и 1,32, и 1,68 мкмоль соответственно.

При тестировании ННС в комбинации с другими противовирусными препаратами (абакавир, эмтрицитабин, гидроксихлорохин, ламивудин, нелфинавир, ремдесивир, рибавирин, софосбувир, тенофовир) не наблюдалось никакого влияния на противовирусную активность ННС в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*.

Фармакодинамические эффекты

Клинических исследований взаимосвязи между ННС и внутриклеточным ННС-ТР 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 ННС. Исследования на культуре клеток по изучению мутаций, приводящих к резистентности SARS-CoV-2 к ННС, не завершены.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Среднее геометрическое ННС (%КВ)		
$AUC_{0-12ч}$ (нг×час/мл)*	C_{max} (нг/мл) [†]	$C_{12час}$ (нг/мл)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)
%КВ: Геометрический коэффициент вариации. * 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 ННС 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 ННС (C_{max}) на 35 %, AUC значительно не изменялась.

Распределение

Метаболит ННС не связывается с белками плазмы.

Выведение

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

Пол, раса и возраст

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

Пациенты с нарушением функции почек

Экскреция через почки не является значимым путем выведения ННС. 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 ННС. Фармакокинетика молнупиравира и ННС у пациентов с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² или на гемодиализе не изучалась (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика молнупиравира и ННС у пациентов с нарушением функции печени не изучалась. По данным доклинических исследований не ожидается, что печеночный путь элиминации будет значимым путем выведения ННС; поэтому нарушение функции печени, скорее всего, не будет влиять на экспозицию ННС. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 4.2).

Дети

Молнупиравир не изучался у пациентов детского возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ковипир, 200 мг, капсулы

Микрокристаллическая целлюлоза 200

Гидроксипропилцеллюлоза (Гипролоза)

Кросповидон

Повидон К-30

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

Капсула желатиновая

Корпус капсулы

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид

Понсо 4R

Солнечный закат желтый

Желатин

Ковипир, 400 мг, капсулы

Микrokристаллическая целлюлоза 200

Гидроксипропилцеллюлоза (Гипролоза)

Кросповидон

Повидон К-30

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

Капсула желатиновая

Корпус капсулы

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид

Азорубин

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ковипир, 200 мг, капсулы

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 40 капсул помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

Ковипир, 400 мг, капсулы

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 капсул помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из

полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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