

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

Молнупиравир Валента, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: молнупиравир.

Каждая капсула содержит 200 мг молнупиравира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы № 00, корпус белый, крышечка белая.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета; допускается образование конгломератов, легко рассыпающихся при легком надавливании.

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

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), подтвержденной результатами диагностического теста на SARS-CoV-2, легкого и 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

Применение препарата Молнупиравир Валента возможно только под наблюдением врача.

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования препарата Молнупиравир Валента по 800 мг (4 капсулы по 200 мг) 2 раза в сутки (каждые 12 часов) в течение 5 дней. Суточная доза составляет 1600 мг.

Лечение лекарственным препаратом Молнупиравир Валента 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.

Пропуск дозы

В случае пропуска очередной дозы препарата, если опоздание в приеме составило менее 10 часов от назначенного времени приема, то 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 не требуется в зависимости от возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата не требуется для пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата не требуется для пациентов с печеночной недостаточностью.

Дети

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

Способ применения

Лекарственный препарат Молнупиравир Валента 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 молнупиравиру или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность или планирование беременности.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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.

Особые указания

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения: *возраст ≥ 60 лет, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.*

Применение препарата Молнупиравир Валента 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 Молнупиравир Валента нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам. При назначении лекарственного препарата Молнупиравир Валента 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 Молнупиравир Валента.

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.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности исключались из клинических исследований. Опыт применения молнупиравира у пациентов с какой-либо степенью печеночной недостаточности ограничен.

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.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на разовую дозу, состоящую из 4 капсул, то есть, практически «не содержит натрия».

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 (ННС) раньше, чем он достигает системного кровотока. Захват ННС и его метаболизм до ННС-ТР протекают по тем же путям, что и метаболизм эндогенных пиримидинов. ННС не является субстратом основных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, или транспортеров. На основании исследований *in vitro*, ни молнупиравир, ни ННС 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 исключать влияние молнупиравира на показатели материнской токсичности.

Молнупиравир противопоказан во время беременности, а также женщинам, способным к деторождению, не использующим 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 лекарственного препарата Молнупиравир Валента 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

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 ($\geq 1\%$ 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.

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 ($< 1/10000$).

Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности
<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	Эритема, 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение передозировки препаратом должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих 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 является пролекарством, которое метаболизируется до рибонуклеозидного аналога N-гидроксицитидина (ННС), подвергающегося фосфорилированию в клетках с образованием фармакологически активного рибонуклеозид трифосфата (ННС-ТР). ННС-ТР действует по механизму, известному как «катастрофа ошибок» в процессе 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.

Фармакодинамические эффекты

Клинических исследований взаимосвязи между ННС и внутриклеточным ННС-ТР, и противовирусной эффективностью не проводилось.

Противовирусная активность

В эксперименте на культуре клеток ННС был активен против SARS-CoV-2 с 50 % эффективной концентрацией (EC₅₀) 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 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 EC₅₀ 1,59, 1,77 и 1,32 и 1,68 мкмоль, соответственно. При исследовании ННС в комбинации с абакавиром, эмтрицитабином, гидроксихлорохином, ламивудином, нелфинавиром, ремдесивиром, рибавирином, софосбувиром или тенофовиром не наблюдалось никакого влияния на противовирусную активность ННС против SARS-CoV-2 *in vitro*.

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 – геометрический коэффициент вариации)		
AUC _{0-12час} (нг х час/мл) ¹	C _{max} (нг/мл) ²	C _{12час} (нг/мл) ¹
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)
¹ Значения были получены на основании популяционного ФК анализа.		
² Значения были получены в исследовании Фазы 1 у здоровых добровольцев.		

Абсорбция

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 значимо не изменялась.

Распределение

Метаболит ННС не связывается с белками плазмы.

Элиминация

Эффективный период полувыведения ННС составляет приблизительно 3,3 часа. Доля препарата, экскретируемая с мочой в виде ННС, 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 ННС.

Пациенты детского возраста

Препарат Молнупиравир Валента не изучался у пациентов детского возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью

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/1,73м² или на гемодиализе не изучалась (см. раздел 4.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал прежелатинизированный
 Целлюлоза микрокристаллическая
 Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Капсулы твердые желатиновые

корпус: титана диоксид Е 171, желатин;

крышка: титана диоксид Е 171, 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 в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс: +7 (495) 933-48-63.

Электронный адрес: info@valentapharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс: +7 (495) 933-48-63.

Электронный адрес: info@valentapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2024 № 12054
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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