

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Молнупиравир, 200 мг, капсулы.

Молнупиравир, 400 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: молнупиравир.

Молнупиравир, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг молнупиравира.

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

Молнупиравир, 400 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 400 мг молнупиравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Молнупиравир, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы желтого цвета, непрозрачные.

Молнупиравир, 400 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 00, корпус и крышечка капсулы белого цвета, непрозрачные.

Содержимое капсул - смесь порошка и гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается наличие конгломератов (комочков), распадающихся при надавливании стеклянной палочкой.

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 возможно только под наблюдением врача.

Режим дозирования

Взрослые

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 Молнупиравир 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Молнупиравир не требуется в зависимости от возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Способ применения

Лекарственный препарат 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).

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.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к молнупиравиру или любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1;

- беременность или планирование беременности (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 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 (индекс массы тела > 30 кг/м²), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.

Применение препарата Молнупиравир возможно только под наблюдением врача.

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

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

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. 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 влиянии 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.

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Молнупиравир, в дозировке 200 мг, содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинических исследований лекарственных взаимодействий с молнупиравиром не проводилось. На основании ограниченного количества доступных данных *in vitro* не выявлено существенных рисков клинически значимых лекарственных взаимодействий при приеме молнупиравира в дозе 800 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

Молнупиравир гидролизуетс с образованием N-гидроксицитидина (ННС) раньше, чем он достигает системного кровотока. Захват ННС и его метаболизм до рибонуклеозид-трифосфата (ННС-ТР) опосредуются теми же путями, которые участвуют в метаболизме эндогенных пиримидинов. ННС не является субстратом основных метаболизирующих лекарственных препараты ферментов или транспортеров. На основании исследований *in vitro*, ни молнупиравир, ни ННС не являются ингибиторами или индукторами основных метаболизирующих лекарственных препараты ферментов или транспортеров. Исходя из этого, потенциальная способность молнупиравира или ННС взаимодействовать 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 раза 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 раза, 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.

Прием препарата 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.

При предположении о возможном наступлении беременности необходимо незамедлительно отменить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Лактация

Данные о наличии молнупиравира в грудном молоке отсутствуют. Данные о возможном влиянии молнупиравира на выработку грудного молока или влиянии на ребенка, вскармливаемого грудью, 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 лекарственного препарата Молнупиравир.

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 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* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 1. Сводная таблица по нежелательным реакциям

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
		ангионевротический отек			

		реакции гиперчувствительности			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	головокружение				
	головная боль				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
	диарея	рвота			
	тошнота				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
		сыпь			
		крапивница			

В рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности молнупиравира был показан его благоприятный профиль безопасности. Частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными во время лечения молнупиравиром в дозе 800 мг каждые 12 часов и в течение 23 дней после приема последней дозы препарата, были диарея (5,8 %), тошнота (3,3 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (4,2 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (4,2 %) и головная боль (1,7 %). Также регистрировались частая дефекация, абдоминальный дискомфорт, дисгевзия (нечасто), боль в верхних отделах живота, астения (очень редко). Выявленные нежелательные реакции носили транзиторный характер и не требовали отмены лекарственного препарата.

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

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»:

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки лекарственным препаратом Молнупиравир 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

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

Механизм действия

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 (ЕК₅₀) 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 ЕК₅₀ 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, ремдевир, рибавирин, софосбувир, тенофовир) не наблюдалось никакого влияния на

противовирусную активность NHC в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*.

Результаты клинических исследований показали, что курс терапии молнупиравиром способствует предотвращению рисков осложненного течения COVID-19, в том числе у пациентов, имеющих факторы риска прогрессирования до тяжелого течения. Терапия молнупиравиром приводила к уменьшению сроков элиминации вируса (72,88 % пациентов достигли полной элиминации вируса на 6 день после начала терапии) и уменьшению продолжительности симптомов заболевания.

Резистентность

В клинических исследованиях по изучению молнупиравира при лечении COVID-19 не было выявлено никаких аминокислотных замен в структуре SARS-CoV-2, которые ассоциировались бы с резистентностью к NHC. Исследования по изучению отбора мутаций резистентности к NHC у SARS-CoV-2 в культуре клеток не завершены. В исследованиях *in vitro* по отбору резистентности SARS-CoV-2 с другими коронавирусами (вирус гепатита мыши и MERS-CoV) была показана низкая вероятность развития резистентности к NHC. После 30 пассажей в культуре клеток наблюдалось только 2-кратное снижение восприимчивости и не было выявлено аминокислотных замен, которые ассоциировались бы с резистентностью к NHC. NHC сохранял активность в исследованиях *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 и рекомбинантного вируса гепатита мыши с полимеразными заменами (например, F480L, V557L и E802D), связанными со снижением чувствительности к ремдесивиру, что указывает на отсутствие перекрестной резистентности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Молнупиравир является пролекарством 5'-изобутирата, который до попадания в системный кровоток гидролизуеться до NHC. Фармакокинетика NHC сходна у здоровых людей и пациентов с COVID-19.

Фармакокинетика NHC в стабильном состоянии после приема 800 мг молнупиравира каждые 12 часов представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Фармакокинетика NHC после приема 800 мг молнупиравира каждые 12 часов

NHC Геометрическое среднее (% CV)		
AUC _{0-12ч} (нг×ч/мл)*	C _{max} (нг/мл)**	C _{12ч} (нг/мл)*
8260 (41.0)	2970 (16.8)	31.1 (124)

% CV: геометрический коэффициент вариации.

*Значения получены в популяционном анализе фармакокинетики.

**Значения были получены в исследовании 1 фазы на здоровых добровольцах.

Абсорбция

После двукратного перорального приема 800 мг молнупиравира среднее время достижения пика концентрации ННС (T_{max}) в плазме составляет 1,5 часа.

Распределение

Метаболит ННС не связывается с белками плазмы крови.

Элиминация

Период полувыведения ННС составляет примерно 3,3 часа. Доля дозы, выводимой в виде ННС с мочой, составляла $\leq 3\%$ у здоровых добровольцев.

Влияние пищи на пероральную абсорбцию

У здоровых добровольцев однократное введение 200 мг молнупиравира на фоне приема пищи с высоким содержанием жиров приводило к снижению пиковых концентраций ННС на 35 % (C_{max}), при этом пища существенно не влияла на параметр AUC.

Особые группы пациентов

Пол, раса и возраст

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс не является значимым путем элиминации для ННС. Коррекция дозы у пациентов с какой-либо степенью почечной недостаточности не требуется.

В фармакокинетическом популяционном анализе было показано, что нарушение функции почек легкой или средней степени тяжести не оказывало значимого влияния на фармакокинетику ННС. Фармакокинетика молнупиравира и ННС у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² или пациентов, находящихся на диализе, не изучалась.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика молнупиравира и ННС не оценивалась у пациентов с печеночной недостаточностью. Доклинические данные указывают на то, что выведение молнупиравира и ННС печенью не будет основным путем элиминации ННС, поэтому печеночная недостаточность вряд ли повлияет на воздействие ННС. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Дети

Молнупиравир не изучался у пациентов детского возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Молнупиравир, 200 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ-101

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза LF

Магния стеарат

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Краситель солнечный закат желтый

Краситель хинолиновый желтый

Титана диоксид

Желатин

Молнупиравир, 400 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ-101

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза LF

Магния стеарат

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид

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

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

По 40 капсул (дозировкой 200 мг), 20 капсул (дозировкой 400 мг) в банку из полиэтилентерефталата или банку полипропиленовую, укупоренную крышкой из

полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышкой полипропиленовой с системой «нажать-повернуть», или крышкой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

4 контурных ячейковых упаковки (дозировкой 200 мг) или 2 контурных ячейковых упаковки (дозировкой 400 мг) или одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

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

ООО «АЛВИЛС»

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д.5/1, стр.1, этаж 6, офис №650

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д.5/1, стр.1, этаж 6, офис №650

Тел.: +7 (495)-775-71-61

E-mail: pv@alvils.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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