

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Молнупиравир-ГЕРОФАРМ, 200 мг, капсулы.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: молнупиравир

Каждая капсула содержит 200 мг молнупиравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы белого цвета размера «0», содержащие смесь гранул и порошка белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Молнупиравир-ГЕРОФАРМ показан к применению у взрослых от 18 лет для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), подтвержденной результатами диагностического теста на SARS-CoV-2, легкого и среднетяжелого течения 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-ГЕРОФАРМ возможно только под наблюдением врача.

##### Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ 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-ГЕРОФАРМ 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

#### *Лица пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата не требуется в зависимости от возраста.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Коррекция дозы препарата не требуется для пациентов с почечной недостаточностью.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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-ГЕРОФАРМ 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, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность или планирование беременности (см. раздел 4.6).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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  $\geq 60$  лет, ожирение (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.**

Применение препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ 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, молнупиравир нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

При назначении молнупиравира 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 молнупиравира.

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.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Из-за ограниченного объема доступных данных не было выявлено взаимодействия с другими лекарственными средствами. Клинические исследования взаимодействия с молнупиравиром не проводились. Молнупиравир гидролизует до аналога рибонуклеозида N-гидроксицитидина (ННС) до попадания в системный кровоток. Захват ННС и метаболизм до рибонуклеозид трифосфата (ННС-ТР) проходит по тем же путям, которые повлечены в эндогенный метаболизм пиримидинов. ННС не является субстратом важных ферментов или транспортеров метаболизма препаратов. На основании исследований *in vitro*, ни молнупиравир, ни ННС не являются ингибиторами или стимуляторами важных ферментов или ингибиторами важных транспортеров препаратов. Таким образом, потенциал молнупиравира или ННС для взаимодействия с сопутствующими препаратами является сомнительным.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с детородным потенциалом

Молнупиравир противопоказано принимать женщинам, способным к деторождению, не использующих надежные методы контрацепции. При назначении молнупиравира 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 необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата. Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема лекарственного препарата и после его окончания в течение 4 дней (см. раздел 4.4.).

#### 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, 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 противопоказано принимать во время беременности (см. раздел 4.3).

#### Лактация

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 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 лекарственного препарата и в течение 3 месяцев после его окончания.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными 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 (см. раздел 4.8).

### **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 (у  $\geq 1$  % 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 ( $< 1/10000$ ).

Таблица 1. Нежелательные реакции

| 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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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 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 Российской Федерации

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

## 4.9. Передозировка

### Симптомы

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

### Лечение

В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию с учетом 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 ( $EC_{50}$ ) 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. 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  $EC_{50}$  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 является пролекарством 5'-изобутирата, который до попадания в системный кровоток гидролизует до ННС. Фармакокинетика ННС сходна у здоровых людей и пациентов с COVID-19.

Фармакокинетика ННС в равновесном состоянии после приема 800 мг молнупиравира каждые 12 часов представлена в Таблице 2.

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

| ННС Геометрическое среднее (% CV) |                            |                           |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| AUC <sub>0-12 ч</sub> (нг×ч/мл)*  | C <sub>max</sub> (нг/мл)** | C <sub>12ч</sub> (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 медиана времени до достижения пиковых концентраций ННС ( $T_{max}$ ) в плазме составила 1,5 часа.

### Влияние пищи на пероральную абсорбцию

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

### Распределение

ННС не связывается с белками плазмы крови.

### Элиминация

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

### Пол, раса, возраст

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

### Дети

Молнупиравир не изучался у пациентов детского возраста.

### Почечная недостаточность

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/1,73м<sup>2</sup> или на гемодиализе не изучалась (см. раздел 4.2).

### Печеночная недостаточность

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**

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза

Магния стеарат

*Состав капсулы:*

Каррагинан  
Калия ацетат  
Титана диоксид  
Гипромеллоза

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (банке в пачке) при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 10, 40 или 50 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой со слоем силикагеля и контролем первого вскрытия или по 10, 40 или 50 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности, внутрь банки помещают влагопоглотитель (силикагель) и укупоривают крышками, защищающими от случайного открывания детьми. На каждую банку наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, разрешенного к применению в РФ.

## **6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация  
ООО «ГЕРОФАРМ»  
191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9  
Телефон: +7(812) 703 79 75 (многоканальный)  
Факс: +7(812) 703 79 76  
Адрес электронной почты: [inform@geropharm.ru](mailto:inform@geropharm.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация  
ЗАО «Фарм-Холдинг»

Юридический адрес Российская Федерация, 198515, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул.

Связи, д.34-А

Физический (фактический) адрес: Российская Федерация, 196608, г. Санкт-Петербург, Пушкинский район, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 (812) 703 79 75

Факс: +7 (812) 703 79 76

Адрес электронной почты: [farmakonadzor@geropharm.com](mailto:farmakonadzor@geropharm.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.