

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

Молнупиравир-АМЕДАРТ, 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.

Твердые капсулы № 0 с крышечкой и корпусом белого цвета. Содержимое капсулы – порошок от белого до желтовато-белого цвета.

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-АМЕДАРТ возможно только под наблюдением врача.

Режим дозирования*Взрослые*

Рекомендуемый режим дозирования – 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-АМЕДАРТ 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 лекарственного препарата, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Молнупиравир-АМЕДАРТ не требуется в зависимости от возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственный препарат Молнупиравир-АМЕДАРТ 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

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения:

- возраст ≥ 60 лет;
- ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$);
- сахарный диабет;
- хроническая болезнь почек;

- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- активные злокачественные новообразования.

Применение препарата Молнупиравир-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

При назначении лекарственного препарата Молнупиравир-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ.

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.

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.

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

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 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-АМЕДАРТ противопоказан во время беременности, а также женщинам, способным к деторождению, не использующим надежные методы контрацепции.

При назначении лекарственного препарата Молнупиравир-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ.

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-АМЕДАРТ 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 (НР) ($y \geq 1$ % 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 тяжести.

В рандомизированном, двойном «слепо» клиническом исследовании эффективности и безопасности молнупиравира не было выявлено различий с плацебо по долям пациентов с НР, по частоте их возникновения, по долям серьезных НР, а также по структуре степени тяжести НР.

НР были выявлены у 47 пациентов, получавших молнупиравир: апатия – 1 пациент (0,52 %); боль в животе – 3 (1,56 %); вздутие живота – 1 (0,52 %); гастралгия – 2 (1,04 %); головная боль – 12 (6,25 %); головокружение – 5 (2,6 %); горечь во рту – 2 (1,04 %); диарея – 9 (4,69 %); изжога – 1 (0,52 %); кожная сыпь – 2 (1,04 %); ощущение пощипывания языка – 2 (1,04 %); крапивница – 1 (0,52 %); плохой сон – 1 (0,52 %); повышение АД – 1 (0,52 %); повышение активности АЛТ – 1 (0,52 %); снижение аппетита – 3 (1,56 %); привкус железа во рту – 2 (1,04 %); рвота – 2 (1,04 %); слабость – 2 (1,04 %); снижение АД – 1 (0,52 %); сонливость – 1 (0,52 %); тошнота – 15 (7,81 %); увеличение содержания моноцитов – 1 (0,52 %). Указанные НР относились к легкой степени тяжести и не требовали каких-либо мер коррекции.

В рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности лекарственного молнупиравира был показан его благоприятный профиль безопасности.

Частыми НР, 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 НР носили транзиторный характер и не требовали отмены лекарственного препарата.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции ниже указаны по классам органов и систем и частоте развития. Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Сводная таблица по нежелательным реакциям

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Ангioneвротический отек Реакции 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	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»:
<http://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 Молнупиравир-АМЕДАРТ 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 ННС. ННС распределяется в клетки и фосфорилируется с образованием фармакологически активного рибонуклеозид-трифосфата (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 (ЕК₅₀) в диапазоне от 0,67 до 2,66 мкмоль в клетках А-549 и от 0,32 до 2,03 мкмоль в клетках Vero Е6. ННС обладал аналогичной активностью против вариантов SARS-CoV-2 В.1.1.7 (Альфа), В.1351 (Бета), Р.1 (Гамма) и В.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 ННС 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 ННС. Исследования по изучению отбора мутаций резистентности к ННС 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 ННС. После 30 пассажей в культуре клеток наблюдалось только 2-кратное снижение восприимчивости и не было выявлено аминокислотных замен, которые ассоциировались бы с резистентностью к ННС. ННС 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 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 2.

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

Среднее геометрическое ННС (%КВ – геометрический коэффициент вариации)		
AUC _{0-12 ч} (нг × ч/мл)*	C _{max} (нг/мл) **	C _{12ч} (нг/мл)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)

* Значения были получены на основании популяционного ФК анализа.

** 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 концентрация 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 с почечной недостаточностью

Экскреция через почки не является значимым путем выведения ННС. У пациентов с любой степенью нарушения функции почек коррекция 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).

Дети

Молнупиравир не изучался у пациентов детского возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Гипролоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Капсула из гипромеллозы

Титана диоксид (E171)

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464)

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, 40 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полиэтилена высокой плотности, с осушителем или без него, с прокладкой-вкладышем или без нее, с защитой от детей или без нее, с контролем первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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