

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Молнупиравир ПСК, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: молнупиравир.

Каждая капсула содержит 200 мг молнупиравира.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твёрдые капсулы № 1 из целлюлозы, крышечка и корпус белого цвета, непрозрачные.

Содержимое капсулы – гранулированный порошок от белого до почти 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 ПСК возможно только под наблюдением врача.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемый режим дозирования препарата Молнупиравир ПСК – 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 ПСК должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза 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

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

Способ применения

Лекарственный препарат Молнупиравир ПСК 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.

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 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 Молнупиравир ПСК возможно только под наблюдением врача. При развитии нежелательной реакции необходимо сообщить об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Поскольку в исследованиях молнупиравира на животных наблюдалась репродуктивная токсичность, препарат Молнупиравир ПСК нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам. При назначении лекарственного препарата Молнупиравир ПСК 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 нежелательных реакций у грудных детей, необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема и в течение 4 дней после последней дозы препарата Молнупиравир ПСК.

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 печеночной недостаточности любой степени 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

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, 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 гидролизуетс с образованием N-гидроксицитидина (ННС) раньше, чем он достигает системного кровотока. Захват ННС и его метаболизм до фармакологически активного N-гидроксицитидина трифосфата (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 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 нежелательных 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 ПСК 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 3 фазы у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19, получавших лечение молнупиравиром ($n = 386$), наиболее частыми нежелательными реакциями ($y \geq 1\%$ 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.

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 ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 1. Сводная таблица по нежелательным реакциям молнупиравира.

Частота и системно-органный класс	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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение передозировки препаратом Молнупиравир ПСК должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих мониторинг клинического состояния пациента. Ожидается, что гемодиализ не приведет к эффективной элиминации действующего вещества препарата Молнупиравир ПСК.

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 ННС, подвергающегося фосфорилированию в клетках с образованием фармакологически активного ННС-ТР, который 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 со значениями полуэффективной концентрации (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 2 фазы 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 гидролизуеться до ННС. 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.

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

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.

Распределение

Метаболит ННС не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Молнупиравир гидролизуеться до ННС до попадания в системный кровоток. Поглощение и метаболизм ННС до уридина и/или цитидина опосредуются теми же путями, которые участвуют в метаболизме эндогенных пиримидинов.

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.

Влияние пищи на пероральную абсорбцию

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

Особые группы пациентов

Пол, раса и возраст

Популяционный фармакокинетический 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 коррекции дозы не требуется. В популяционном фармакокинетическом 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

Целлюлоза микрокристаллическая,

Кроскармеллоза натрия,

Гидроксипропилцеллюлоза,

Магния стеарат.

Капсула (крышечка и корпус)

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Вода очищенная

Титана диоксид (E171)

Калия хлорид

Каррагинан

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 упаковки

По 40 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности, закрытую пленкой из комбинированного материала картон/воск/алюминий/полиэтилен и крышкой из полиэтилена высокой плотности, в банку вкладывается пакет с влагопоглотителем силикагелем 1 г. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

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

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

Адрес: 141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

Адрес: 141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Молнупиравир ПСК доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.