

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Молнупиравир ПСК**

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только под наблюдением врача.

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Молнупиравир ПСК

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** молнупиравир

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

Состав на 1 капсулу:

*Действующее вещество:* молнупиравир 200,0 мг;

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 33,0 мг, кроскармеллоза натрия - 15,0 мг, гидроксипропилцеллюлоза - 9,0 мг, магния стеарат - 3,0 мг.

*Капсула (крышечка и корпус):* гидроксипропилметилцеллюлоза, вода очищенная, каррагинан, калия хлорид, титана диоксид.

**Описание**

Твёрдые капсулы № 1 из целлюлозы, крышечка и корпус белого цвета, непрозрачные. Содержимое капсулы – гранулированный порошок от белого до почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусные средства системного действия, противовирусные средства прямого действия, другие противовирусные средства.

**Код АТХ:** J05AX.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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.

#### 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 В.1.1.7 (Альфа), В.1.351 (Бета), Р.1 (Гамма) и В.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*.

#### Фармакодинамические эффекты

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

#### 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.

#### **Фармакокинетика**

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 1.

**Таблица 1: Фармакокинетика ННС после приема 800 мг молнупиравира каждые 12 часов**

Среднее геометрическое ННС (%КВ)		
AUC <sub>0-12ч</sub> (нг×час/мл)*	C <sub>max</sub> (нг/мл) <sup>†</sup>	C <sub>12час</sub> (нг/мл)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)

%КВ: Геометрический коэффициент вариации

\* Значения были получены на основании популяционного ФК анализа.

† Значения были получены в исследовании Фазы 1 у здоровых добровольцев.

### Всасывание

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

ННС не связывается с белками плазмы.

### Выведение

Эффективный период полувыведения ННС составляет приблизительно 3,3 часа. Доля препарата, экскретируемая с мочой в виде ННС, составляла  $\leq 3\%$  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*

Молнупиравир 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/1,73м<sup>2</sup> или на гемодиализе не изучалась (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *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 «Способ применения и дозы»).

### **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 «Особые указания») и не требующих дополнительной оксигенотерапии.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к молниупиравиру или любому из вспомогательных веществ лекарственного препарата.
- Беременность или планирование беременности.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и у пациентов с нарушением функции печени необходим контроль биохимических показателей крови.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### Беременность

Данные по применению молниупиравира у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Пероральное введение молниупиравира беременным крысам в период органогенеза приводило к смерти эмбрионов и тератогенному эффекту 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 молниупиравира 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 молниупиравира на показатели материнской токсичности.

Препарат Молнупиравир ПСК противопоказано принимать во время беременности, а также женщинам, способным к деторождению, не использующих надежные методы контрацепции.

При назначении 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 лекарственного препарата и после его окончания в течение 4 дней.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли молнупиравир или какие-либо из компонентов молнупиравира с грудным молоком, влияют ли они на выработку грудного молока у человека или оказывают какое-либо влияние на вскармливаемого грудным молоком ребенка. Исследований применения молнупиравира во время лактации у животных не проводилось. На основании потенциальной возможности нежелательных реакций со стороны ребенка при применении препарата Молнупиравир ПСК, во время лечения и в течение 4 дней после приема последней дозы препарата Молнупиравир ПСК грудное вскармливание необходимо прекратить.

#### Фертильность

Не наблюдалось влияния на женскую и мужскую фертильность у крыс при применении ННС в концентрациях, превышавших рекомендуемую клиническую дозу (РКД) у людей в 2 и 6 раз, соответственно.

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.

#### **Способ применения и дозы**

##### Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы Молнупиравир ПСК, 200 мг можно принимать независимо от приема пищи.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Капсулы не следует вскрывать, измельчать или разжевывать.

Применение лекарственного препарата возможно только под наблюдением врача.

##### Дозы

*Взрослые*

Рекомендуемая доза препарата Молнупиравир ПСК составляет 800 мг (четыре капсулы по 200 мг), которые принимают внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней.

Начать лечение препаратом Молнупиравир ПСК следует как можно раньше после установления диагноза COVID-19 и в пределах 5 дней от момента появления симптомов (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

#### *Пропуск дозы*

Если пациент пропустил прием дозы препарата Молнупиравир ПСК, и относительно обычного времени его приема прошло менее 10 часов, следует как можно раньше принять пропущенную дозу и вернуться к обычному режиму дозирования. Если пациент пропустил дозу и прошло более 10 часов, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а вместо этого принять следующую дозу в обычное запланированное время. Пациентам не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

#### *Особые группы пациентов*

##### Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Молнупиравир ПСК на основании возраста не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

##### Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

##### Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

##### Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Молнупиравир ПСК у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

#### **Побочное действие**

##### Краткое описание профиля безопасности

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.

##### Сводная таблица по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции перечислены ниже с распределением по классам систем органов и по частоте. Частота определялась следующим образом: частые ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ).

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 подкожной клетчатки</i>	
Нечасто	эритема, сыпь, крапивница

#### **Передозировка**

Данные о передозировке при применении препарата Молнупиравир ПСК у человека отсутствуют. Лечение передозировки препаратом Молнупиравир ПСК должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включающих мониторинг клинического состояния пациента. Не ожидается, что гемодиализ будет приводить к эффективной элиминации ННС.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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-TP 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.

#### **Особые указания**

##### Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения: *возраст 60 лет и старше, 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 ПСК 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 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 побочных реакций у грудных детей, необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема и 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 какой-либо степенью печеночной недостаточности ограничен.

#### Гиперчувствительность

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности при применении молнупиравира (см. раздел «Побочное действие»). 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 натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) на дозу из 4 капсул, то есть, практически "не содержит натрия".

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Исследований по изучению влияния молнупиравира на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы 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.

### **Форма выпуска**

Капсулы, 200 мг.

По 10 капсул в блистер из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид.

По 40 капсул в банку 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 силикагель 1 г. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 или 4 блистера или по 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/ Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «ПСК Фарма»

141983, Российская Федерация, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул.

Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: [pv@rusbiopharm.ru](mailto:pv@rusbiopharm.ru)