

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

МОЛНУПИРАВИР

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

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Молнупиравир

Международное непатентованное или группировочное наименование: Молнупиравир

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

<i>Действующее вещество:</i>	
Молнупиравир	200,00 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	8,80 мг
Кроскармеллоза натрия	100,00 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	7,20 мг
Магния стеарат	4,00 мг
<i>Твердая желатиновая капсула:</i>	
Желатин	93,21 мг
Титана диоксид (E171)	2,79 мг

Описание: твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка непрозрачные, белого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета с включениями в виде небольших кусочков спрессованной массы, или спрессованный порошок белого или почти белого цвета, который рассыпается при легком нажатии.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства.

Код АТХ: J05AX

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Молнупиравир представляет собой пролекарство, метаболизирующееся до аналога рибонуклеозида N-гидроксицитидина (ННС). ННС проникает в клетки и фосфорилируется с образованием фармакологически активного рибонуклеозид-трифосфата (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) *in vitro* не наблюдалось никакого влияния на противовирусную активность ННС в отношении SARS-CoV-2.

Результаты клинических исследований показали, что прием молнупиравира на 6-7 день терапии приводит к элиминации вируса из организма.

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.

Фармакокинетика

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 стабильном 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.

<i>ННС Геометрическое среднее (%CV)</i>		
AUC _{0-12 ч} (нг ^х 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.

Всасывание

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.

Выведение

Период полувыведения ННС составляет примерно 3,3 часа. Доля дозы, выводимой в виде ННС с мочой, составляла ≤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 (C_{max}) ННС на 35%, при этом существенно не влиял на AUC.

Другие особые популяции

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.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

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 со скоростью клубочковой фильтрацией (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² или пациентов, находящихся на диализе, не изучалась.

Фармакокинетика при печеночной недостаточности

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.

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к молнупиравиру или любому другому компоненту лекарственного препарата Молнупиравир.
- 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 м²) и у пациентов с нарушением функции печени необходим контроль биохимических показателей крови.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Лекарственный препарат Молнупиравир не рекомендуется принимать 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 лекарственного препарата и после его окончания в течение 4 дней.

Период грудного вскармливания

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 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 лекарственного препарата и в течение 3 месяцев после его окончания.

Способ применения и дозы

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).

Применение лекарственного препарата Молнупиравир возможно только под наблюдением врача.

Режим дозирования

Для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у взрослых рекомендуется следующий режим дозирования:

- по 4 капсулы 200 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.

В случае пропуска очередной дозы лекарственного 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

Пожилый возраст

Коррекция дозы лекарственного препарата Молнупиравир не требуется в зависимости от возраста.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения лекарственного препарата Молнупиравир у пациентов моложе 18 лет.

Побочное действие

Краткое описание 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 лекарственного препарата, были диарея (3%), тошнота (2%), головокружение (1%) и головная боль (1%), которые имели легкую или среднюю степень тяжести.

Сводная таблица по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции ниже указаны по классам органов и систем и частоте развития. Частоты определялись следующим образом: очень часто (>1/10); часто (> 1/100, но <1/10); нечасто (> 1/1 000, но <1/100); редко (>1/10000, но <1/1 000); очень редко (<1/10000).

Таблица 2: Сводная таблица по нежелательным реакциям

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
	головокружение				
	головная боль				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
	диарея	рвота			
	тошнота				
<i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
		сыпь			
		крапивница			

Передозировка

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 лекарственного препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

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 (ИМТ > 30 кг/м²), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.

Применение лекарственного 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, лекарственный 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 лекарственного препарата и в течение 4 дней после его окончания. При предположении о возможном наступлении беременности необходимо незамедлительно отменить прием лекарственного 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 лекарственного 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 лекарственного 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.

Натрий

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Капсулы, 200 мг.

При производстве на ЗАО "ОХФК":

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 40 капсул в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности. По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

При производстве на АО "АЛИУМ":

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 20 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 или 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/
Организация, принимающая претензии потребителей**

Закрытое акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Адрес места производства: Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Тел./факс: (484) 396-47-41, 396-35-84, 396-65-35;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Производитель

1. Закрытое акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

Адрес места производства: Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

2. Акционерное общество «АЛИУМ» (АО «АЛИУМ»), Россия

Адрес места производства: Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д.2;

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д.2, стр. 1.

Генеральный директор

ЗАО «ОХФК»

Деянов А.Б.