

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### Молнупиравир-ГЕРОФАРМ

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-ГЕРОФАРМ

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Молнупиравир

**Лекарственная форма:** капсулы

#### **Состав**

##### 1 капсула содержит:

*действующее вещество:* молнупиравир 200 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 101 – 134,50 мг;  
кроскармеллоза натрия – 14,36 мг, гипролоза – 11,50 мг, магния стеарат – 3,64 мг;

*оболочка капсулы:* гипромеллоза, каррагинан, титана диоксид, калия ацетат.

#### **Описание**

Твердые непрозрачные ГПМЦ капсулы белого цвета размера «0» цилиндрической формы с полусферическими концами, содержащие смесь гранул и порошка белого или 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)		
$AUC_{0-12\text{час}}(\text{нг} \times \text{час}/\text{мл})^*$	$C_{\text{max}}(\text{нг}/\text{мл})^\dagger$	$C_{12\text{час}}(\text{нг}/\text{мл})^*$
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 ( $T_{\text{max}}$ ) 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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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, составила  $\leq 3\%$  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*

Препарат Молнупиравир-ГЕРОФАРМ 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. «Особые указания») и не требующих дополнительной оксигенотерапии.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к молнупиравиру или к любому из вспомогательных веществ 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 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), ~~соответствия~~ к 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 противопоказано принимать во время беременности, а также 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.

#### *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 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.

#### **Способ применения и дозы**

##### *Взрослые*

Внутри, запивая достаточным количеством воды (стакан воды), независимо от приёма пищи не вскрывая, не измельчая, не разжевывая капсулы.

Применение лекарственного препарата 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:

Рекомендуемая доза препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ составляет 800 мг (4 капсулы по 200 мг) внутрь 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.

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.~~ <sup>СОТ ЛАСОВАНО</sup>

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать дозу препарата.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени нет необходимости корректировать дозу препарата.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости корректировать дозу препарата.

##### *Дети и подростки до 18 лет*

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ у детей и подростков до 18 лет.

#### **Побочное действие**

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 ( $y \geq 1\%$  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.

Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неуточненной частоты (невозможно оценить по полученным данным).

#### Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: диарея, тошнота.

Нечасто: рвота.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, крапивница.

#### **Передозировка**

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.

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

Из-за ограниченного объема доступных данных не было выявлено взаимодействия с другими лекарственными средствами. Клинические исследования взаимодействия с молнупиравиром не проводились. Молнупиравир гидролизует до ННС до попадания в системный кровоток. Захват ННС и метаболизм до 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.

### **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/м<sup>2</sup>), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования. Применение молнупиравира 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-ГЕРОФАРМ нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

При назначении препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ 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 возможностей развития побочных реакций у грудных детей, необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема и в течение 4 дней после последней дозы препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ.

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.

*Пропущенная доза*

Если пациент пропустил дозу препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ в течение 10 часов с момента, когда он обычно принимается, пациент должен как можно раньше принять препарат и вернуться к обычному режиму дозирования. Если пациент пропускает дозу и не принимает препарат более чем через 10 часов, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу и взамен принять следующую дозу в обычное запланированное время. Пациент не должен удваивать дозу или принимать пропущенную дозу в таком случае.

#### *Нарушение функции почек*

Выведение почками не является значимым путем элиминации ННС. Пациентам не нужно менять дозу при любой степени почечных нарушений. В популяционном анализе фармакокинетики, легкое или средней степени нарушение почек не имело значительного влияния на фармакокинетику ННС. Фармакокинетика молнупиравира и ННС не изучалась у пациентов с расчетной СКФ менее чем 30 мл/мин или на диализе.

#### *Нарушение функции печени*

Фармакокинетика молнупиравира и ННС не изучалась у пациентов с нарушениями функции печени. Данные доклинических исследований показывают, что элиминация печенью не должна оказаться важным путем выведения ННС, поэтому нарушения функции печени маловероятно повлияют на ННС. Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции печени.

#### *Натрий*

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, состоящую из 4 капсул, поэтому можно считать, что он не содержит натрия.

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

Исследований по изучению влияния препарата Молнупиравир-ГЕРОФАРМ на способность к управлению транспортными средствами и механизмами 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, 40 или 50 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой со слоем силикагеля и контролем первого вскрытия или по 10, 40 или 50 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности, внутрь банки помещают влагопоглотитель (силикагель) и укупоривают крышками с контролем первого вскрытия.

Банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного или импортного, разрешенного к применению в РФ. Пачки помещают в групповую упаковку.

#### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке (банка в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте

#### **Срок годности**

2 года, не использовать после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска**

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008167-200522

СОГЛАСОВАНО

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия

191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76

Адрес места производства:

Россия, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д.13, лит. ВИ

Россия, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д.13, лит. ВЛ

Россия, г. Пушкин, Ячевский проезд, д.4, стр.1.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия

191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76

**Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителя:**

ООО «ГЕРОФАРМ»,

Россия, 191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б

Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)

Факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)

[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

Информацию о нежелательных реакциях просим направлять на электронный адрес [farmakonadzor@geropharm.com](mailto:farmakonadzor@geropharm.com) или по контактам ООО «ГЕРОФАРМ», указанным выше.

Руководитель отдела подачи  
и регистрационной поддержки

ООО  
"ГЕРОФАРМ"

Подписано цифровой  
подписью: ООО  
"ГЕРОФАРМ"  
Дата: 2022.05.13  
08:21:02 +03'00'

Т.А. Моиссенко