

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ЭСПЕРАВИР®

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: ЭСПЕРАВИР®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Молнупиравир

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

	200 мг	400 мг
<i>Действующее вещество:</i>		
Молнупиравир	200,0 мг	400,0 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Целлюлоза микрокристаллическая	67,0 мг	134,0 мг
Кроскармеллоза натрия	15,0 мг	30,0 мг
Повидон К30	15,0 мг	30,0 мг
Натрия стеарилфумарат	3,0 мг	6,0 мг
<i>Корпус капсулы:</i>		
Титана диоксид (E171)	2,0 %	2,0 %
Желатин	до 100,0 %	до 100,0 %
<i>Крышечка капсулы:</i>		

Индигокармин (E132)	-	0,1333 %
Титана диоксид (E171)	2,0 %	1,0 %
Желатин	до 100,0 %	до 100,0 %

Описание

Дозировка 200 мг

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус белого цвета, крышечка белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами.

Дозировка 400 мг

Твердые желатиновые капсулы № 00 корпус белого цвета, крышечка синего цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами.

Содержимое капсул – порошок или смесь порошка и гранул от белого до желтовато-белого цвета. Допускается наличие конгломератов (комочков), распадающихся при надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

Код АТХ: J05AX27

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Молнупиравир представляет собой пролекарство, метаболизирующееся до аналога рибонуклеозида N-гидроксицитидина (ННС). ННС распределяется 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 В.1.1.7 (Альфа), В.1351 (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 тестировании ННС в комбинации с другими противовирусными препаратами (абакавир, эмтрицитабин, гидроксихлорохин, ламивудин, нелфинавир, ремдесвир, рибавирин, софосбувир, тенофовир) не наблюдалось никакого влияния на противовирусную активность ННС в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*.

Результаты клинических исследований показали, что прием препарата ЭСПЕРАВИР® 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 гидролизуеться 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.

ННС Геометрическое среднее (%CV)		
AUC _{0-12 ч} (нг×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 ННС на 35% (C_{max}), при этом пища существенно не влияла на параметр 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 с рСКФ 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) легкого или среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения (см. «Особые указания») и не требующих дополнительной оксигенотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к молнупиравису или любому другому компоненту лекарственного препарата ЭСПЕРАВИР®
- Беременность или планирование беременности
- Период грудного вскармливания

– Детский возраст до 18 лет

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007856-030222

СОГЛАСОВАНО

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.

Препарат ЭСПЕРАВИР® не рекомендуется во время беременности, а также

женщинам, способным к деторождению, не использующих надежные методы контрацепции.

При назначении лекарственного препарата ЭСПЕРАВИР® 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.

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 ЭСПЕРАВИР®.

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.

Способ применения и дозы

Лекарственный препарат ЭСПЕРАВИР® 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 препарата ЭСПЕРАВИР® 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 или 2 капсулы 400 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 ЭСПЕРАВИР® 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.

Особые группы пациентов

Пожилрой возраст

Коррекция дозы препарата ЭСПЕРАВИР® не требуется в зависимости от возраста.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы препарата ЭСПЕРАВИР® не требуется для пациентов с почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы препарата ЭСПЕРАВИР® не требуется для пациентов с печеночной недостаточностью.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения препарата ЭСПЕРАВИР® у детей до 18 лет.

Побочное действие**Краткое описание профиля безопасности**

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными во время лечения молнупиравином в дозе 800 мг каждые 12 часов в течение 5 дней и в течение 14 дней после приема последней дозы 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 ($\geq 1/10$); 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 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				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
		сыпь			
		крапивница			

По данным клинического исследования препарата ЭСПЕРАВИР® не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приёмом препарата.

Передозировка

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

Лечение

В случае передозировки лекарственным препаратом ЭСПЕРАВИР® лечение рекомендовано проводить на основе общих поддерживающих мер, включая мониторинг клинического состояния пациента. Ожидается, что гемодиализ не приведет к эффективной элиминации действующего вещества 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 > 30кг/м²), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая***

обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.

Применение препарата ЭСПЕРАВИР® возможно только под наблюдением врача.

При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

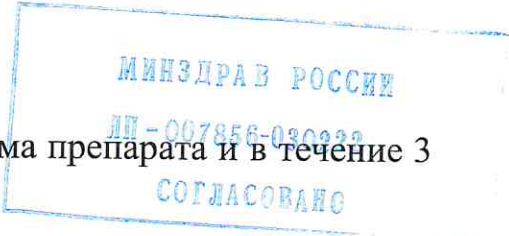
Поскольку в исследованиях молнупиравира на животных наблюдалась репродуктивная токсичность, препарат ЭСПЕРАВИР® нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

При назначении лекарственного препарата ЭСПЕРАВИР® 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 ЭСПЕРАВИР®.

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.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, состоящую из 4 капсул, то есть по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований влияния лекарственного препарата ЭСПЕРАВИР® 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, 400 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ марки ЭП-73 или из пленки ПВХ/ПВДХ или из пленки ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 40 капсул (дозировка 200 мг), 20 капсул (дозировка 400 мг) в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из

картона.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007856-030222

СОГЛАСОВАНО

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Васенко, д. 15А

Тел.: +7 (8342) 38-03-68

E-mail: biohimic@biohimic.ru, www.biohimik.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007856-030222

СОГЛАСОВАНО

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Руководитель отдела регистрации и
регуляторных отношений
ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Т.В. Лютова

ОБЩЕСТВО С	Подписано цифровой
ОГРАНИЧЕННОЙ	подписью:
ОТВЕТСТВЕННОС	ОБЩЕСТВО С
ТЮ	ОГРАНИЧЕННОЙ
"ПРОМОМЕД	ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
РУС"	"ПРОМОМЕД РУС"
	Дата: 2022.02.01
	11:39:04 +03'00'