

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ:
ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР**

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ДОЗВОЛУ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ (EUA)

Ці основні положення EUA не містять усієї інформації, необхідної для застосування молнупіравіру згідно з EUA. Дивіться **ПОВНИЙ ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ** для молнупіравіру.

МОЛНУПІРАВІР, капсули для перорального застосування.

Дата затвердження EUA: **23.12.2021**

**ОБОВ'ЯЗКОВІ ВИМОГИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ МОЛНУПІРАВІРУ ЗГІДНО З
ДОЗВОЛОМ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ**

Для отримання детальнішої інформації зверніться до **ПОВНОГО ІНФОРМАЦІЙНОГО ЛИСТКА**.

EUA ДЛЯ МОЛНУПІРАВІРУ

Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) видало EUA для екстреного застосування незареєстрованого препарату молнупіравір, аналогу нуклеозиду, який пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом вірусного мутагенезу, для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих з позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, а також для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недоцільні. Молнупіравір не схвалено FDA для будь-якого застосування, в тому числі для лікування COVID-19. Перед початком лікування препаратом молнупіравір, слід уважно розглянути відомі та потенційні ризики та користь. (1)

ОБМЕЖЕННЯ СХВАЛЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (1)

- Молнупіравір не затверджено:
 - для застосування у пацієнтів віком до 18 років (5.2)
 - для початку лікування пацієнтів, які потребують госпіталізації через COVID-19. Користь від лікування молнупіравіром не спостерігалася у суб'єктів, коли лікування було розпочато після госпіталізації через COVID-19. (2.1)
 - для застосування довше 5 днів поспіль.
 - в якості профілактики до або після контакту з хворими для попередження COVID-19.

Молнупіравір може призначатися окремому пацієнту лише лікарями, кваліфікованими медичними сестрами та помічниками лікаря, які мають ліцензію або дозвіл згідно із законодавством штату призначати препарати терапевтичного класу, до якого належить молнупіравір (тобто протиінфекційні засоби).

Молнупіравір схвалений лише на період дії декларації про те, що існують обставини, які обґрунтовують надання дозволу на екстрене застосування молнупіравіру відповідно до Розділу 564(b)(1) Закону, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), якщо дозвіл на екстрене застосування не буде відкликано або скасовано раніше.

Додаткова інформація про обов'язкові вимоги щодо застосування молнупіравіру згідно з дозволом на екстрене застосування представлена в рамці на початку повного Інформаційного листка.

Обґрунтування екстреного застосування лікарських засобів під час пандемії COVID-19, інформацію про доступні альтернативи та додаткову інформацію про COVID-19 представлено у повному Інформаційному листку для медичних працівників.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

- 800 мг (чотири капсули по 200 мг) приймати перорально кожні 12 годин протягом 5 днів, з їжею або без їжі. (2.1)
- Прийміть молнупіравір якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19 та протягом 5 днів після появи симптомів. (2.1)
- Завершення повного 5-денного курсу лікування та продовження ізоляції відповідно до рекомендацій органів охорони здоров'я мають важливе значення для максимального кліренсу вірусу та мінімізації трансмісії SARS-CoV-2. (2.1)
- Молнупіравір не схвалено для застосування довше 5 днів поспіль, оскільки безпека та ефективність не встановлені. (2.1)

ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули по 200 мг (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

На основі обмежених наявних даних щодо екстреного застосування препарату молнупіравір, схваленого згідно з цим EUA, протипоказань не виявлено. (4)

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

- Ембріофетальна токсичність: Молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. (5.1, 8.1, 8.3)
- Токсичність для кісток та хрящів: Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. (5.2, 8.4, 13.2)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш поширеними побічними реакціями (частота $\geq 1\%$) є діарея, нудота і запаморочення. (6.1)

Ви або ваша уповноважена особа повинні повідомляти про всі СЕРЙОЗНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ або ЛІКАРСЬКІ ПОМИЛКИ, потенційно пов'язані із застосуванням

молнупіравіру (1), надіславши Форму 3500 FDA онлайн, (2) завантаживши цю форму, а потім надіславши поштою або факсом, або (3) зв'язавшись з FDA за номером 1-800-FDA-1088 для запиту цієї форми. Просимо також надати копію цієї форми компанії «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірній компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі, США за номером 1-800-672-6372 або факсом 215-616-5677 (6.4)

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Взаємодію лікарських засобів не виявлено на основі обмежених наявних даних щодо екстреного застосування молнупіравіру, схваленого згідно з цим EUA. (7)

ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

- Вагітність: Застосування молнупіравіру не рекомендується під час вагітності. Слід порадити особам репродуктивного віку належним чином і постійно використовувати ефективні методи контрацепції, якщо це необхідно, під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. (8.1, 8.3)
- Лактація: Під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру не рекомендується грудне вигодовування. Особа, що годує грудьми, може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також можливість зцідження та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. (8.2)

Дивіться ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ТА ОСІБ, ЩО ЗДІЙСНЮЮТЬ ДОГЛЯД ЗА НИМИ

ЗМІСТ*

ОБОВ'ЯЗКОВІ ВИМОГИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР ЗГІДНО З ДОЗВОЛОМ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

1 ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Дозування для екстреного застосування молнупіравіру у дорослих пацієнтів

2.2 Коригування дози у окремих груп пацієнтів

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

5.1 Ембріофетальна токсичність

5.2 Токсичність для кісток і хрящів

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Побічні реакції, виявлені у клінічних дослідженнях

6.4 Обов'язкове звітування про серйозні побічні явища та лікарські помилки

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

8 ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

8.2 Лактація

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного віку

8.4 Застосування у дітей

8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку

8.6 Порушення функції нирок

8.7 Порушення функції печінки

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

12.2 Фармакодинаміка

12.3 Фармакокінетика

12.4 Мікробіологія

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

18 ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИРОБНИКА

* Розділи або підрозділи, видалені з EUA, не перераховані

ПОВНИЙ ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ОБОВ'ЯЗКОВІ ВИМОГИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР ЗГІДНО З ДОЗВОЛОМ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Для зменшення ризиків при застосуванні цього несхваленого препарату згідно з EUA та оптимізації потенційної користі молнупіравіру, необхідні наступні кроки. Застосування молнупіравіру згідно з цим EUA обмежується наступними вимогами (усі вимоги мають бути виконані):

1. Лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих із позитивним результатом прямого тестування на вірус важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, і для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недоцільні [див. *Обмеження схваленого застосування (1)*].

2. Як медичний працівник, що призначає лікарські засоби, перегляньте інформацію, що міститься в розділі «Інформаційний листок для пацієнтів і осіб, які здійснюють догляд за ними», з вашим пацієнтом або особою, яка здійснює догляд за ним, перед прийомом молнупіравіру пацієнтом. Медичні працівники повинні надати пацієнту/особі, яка здійснює догляд за ним, електронну або друковану копію «Інформаційного листка для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними» перед прийомом молнупіравіру пацієнтом і повинні задокументувати, що пацієнту/особі, яка здійснює догляд за ним, було надано електронну або друковану копію «Інформаційного листка для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними».

3. Медичні працівники, які призначають лікарські засоби, повинні повідомити пацієнту/особі, яка здійснює догляд за ним, що:

I. Молнупіравір є незареєстрованим лікарським засобом, який схвалений для застосування відповідно до цього Дозволу на екстрене застосування.

II. Відсутні відповідні, схвалені, доступні препарати для лікування COVID-19 у дорослих з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок.

III. Інші терапевтичні засоби наразі схвалені для такого самого застосування, що й молнупіравір. Для отримання додаткової інформації про всі препарати, схвалені для лікування або запобігання COVID-19, відвідайте сайт <https://www.fda.gov/emergencypreparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policyframework/emergency-use-authorization>.

IV. Існують користь та ризики прийому молнупіравіру, як зазначено в «Інформаційному листку для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними».

V. Компанія «Мерк Шарп і Доум» створила програму спостереження за вагітністю.

VI. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру.

VII. Чоловікам репродуктивного віку, які ведуть активне статеве життя з жінками репродуктивного віку, слід належним чином і постійно використовувати надійний метод контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози.

4. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано (див. *Особливості застосування (5.1) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.3)*].

5. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при призначенні вагітним особам. Якщо молнупіравір використовується під час вагітності, медичні працівники, які призначають лікарські засоби, повинні проінформувати пацієнта про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності, як зазначено в «Інформаційному листку для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними» [див. *Особливості застосування (5.1, 5.2), Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1, 8.3) та Доклінічна токсикологія (13.1)*].

6. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, лікар повинен задокументувати, що відома та потенційна користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності, як зазначено в «Інформаційному листку для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними», обговорювалися з пацієнтом.

7. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен задокументувати, що вагітна була поінформована про програму спостереження за вагітністю компанії «Мерк Шарп і Доум» за номером 1-877-888-4231 або на сайті pregnancyreporting.msd.com.

а. Якщо вагітна особа погоджується брати участь у програмі спостереження за вагітністю та дозволяє медичному працівнику, що призначає лікарські засоби, розкривати конкретну інформацію про пацієнта компанії «Мерк Шарп і Доум», медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен надати ім'я пацієнта та контактну інформацію компанії «Мерк Шарп і Доум».

8. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби та/або уповноважена особа медичного працівника несе/несуть відповідальність за обов'язкове звітування про всі лікарські помилки та серйозні побічні явища, які потенційно пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про реакції [див. *Побічні реакції (6.4)*].

Для отримання інформації про клінічні дослідження молнупіравіру та інших препаратів для лікування COVID-19, див. www.clinicaltrials.gov.

1 ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) видало Дозвіл на екстрене застосування (EUA) для екстреного застосування несхваленого препарату молнупіравір для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих:

- з позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, і
- які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок. Додаткову інформацію можна знайти на веб-сайті Центру з контролю і профілактики захворювань США (CDC)¹, і
- для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недоцільні.

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medicalconditions.html>. Медичні працівники мають розглядати співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта.

ОБМЕЖЕННЯ СХВАЛЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- Молнупіравір не схвалено для застосування у пацієнтів віком до 18 років [див. *Особливості застосування (5.2)*].
- Молнупіравір не схвалено для початку лікування пацієнтів, які потребують госпіталізації через COVID-19.² Користь від лікування молнупіравіром не спостерігалася у суб'єктів, коли лікування було розпочато після госпіталізації через COVID-19 [див. *Спосіб застосування та дози (2.1)*].
- Молнупіравір не схвалено для застосування довше 5 днів поспіль.
- Молнупіравір не схвалено для застосування в якості профілактики до або після контакту з хворими для попередження COVID-19.

Молнупіравір може призначатися окремому пацієнту лише лікарями, кваліфікованими медичними сестрами та помічниками лікаря, які мають ліцензію або дозвіл згідно із законодавством штату призначати лікарські засоби терапевтичного класу, до якого належить молнупіравір (тобто протиінфекційні засоби).

Молнупіравір не схвалений для жодного застосування, у тому числі для лікування COVID-19.

Перед початком лікування молнупіравіром слід уважно розглянути відомі та потенційні ризики та користь [див. *Особливості застосування (5.1, 5.2)*, *Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1, 8.3)* та *Доклінічна токсикологія (13.1)*].

Молнупіравір схвалений лише на період дії декларації про те, що існують обставини, які обґрунтовують реєстрацію для екстреного застосування молнупіравіру відповідно до Розділу 564(b)(1) Закону, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), якщо дозвіл на екстрене застосування не буде відкликано або скасовано раніше.

Обґрунтування екстреного застосування лікарських засобів під час пандемії COVID-19
Зараз спостерігається спалах коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2, новим коронавірусом. Міністр охорони здоров'я та соціальних служб США (HHS) заявив, що:

- З 27 січня 2020 року діє надзвичайна ситуація у сфері охорони здоров'я, пов'язана з COVID-19.
- Існують обставини, що обґрунтовують реєстрацію для екстреного застосування лікарських засобів та біологічних препаратів під час пандемії COVID-19 (декларація від 27 березня 2020 р.).

EUA – це дозвіл FDA на екстрене застосування незареєстрованого засобу або незареєстрованого використання зареєстрованого препарату (тобто лікарських засобів, біологічних препаратів або пристроїв) у Сполучених Штатах Америки за певних обставин, включаючи, серед іншого, коли Міністр HHS заявляє про існування надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я, яка впливає на національну безпеку або здоров'я та безпеку громадян Сполучених Штатів Америки, які проживають за кордоном, і яка пов'язана з

² Якщо пацієнту потрібна госпіталізація після початку лікування молнупіравіром, пацієнт може закінчити повний 5-денний курс лікування на розсуд лікаря.

біологічним агентом(ами) або захворюванням чи станом, який може бути пов'язаним з таким агентом(ами). Критерії для видачі EUA включають:

- Біологічний агент(и) може спричинити серйозне або небезпечне для життя захворювання або стан;
- На підставі сукупності наявних наукових даних (включаючи дані відповідних і добре контрольованих клінічних досліджень, якщо такі є), доцільно вважати, що
 - препарат може бути ефективним у діагностиці, лікуванні або запобіганні серйозному або небезпечному для життя захворюванню або стану; і
 - відома та потенційна користь препарату – коли він використовується для діагностики, профілактики або лікування такої хвороби або стану – перевищує відомі та потенційні ризики препарату, беручи до уваги значну загрозу, створену біологічним агентом(ами);
- Немає відповідної, схваленої та доступної альтернативи препарату для діагностики, запобігання або лікування серйозного або небезпечного для життя захворювання або стану.

Інформація про доступні альтернативи для застосування, схвалені EUA

Інші терапевтичні засоби наразі схвалені для такого самого застосування, що й молнупіравір. Додаткову інформацію про всі препарати, схвалені для лікування або профілактики COVID-19, можна знайти за посиланням <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policyframework/emergency-use-authorization>.

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Дозування для екстреного застосування молнупіравіру у дорослих пацієнтів

Доза для дорослих пацієнтів становить 800 мг (чотири капсули по 200 мг), які приймаються перорально кожні 12 годин протягом 5 днів, з їжею або без їжі [див. *Клінічна фармакологія (12.3)*]. Слід приймати молнупіравір якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19 та протягом 5 днів після появи симптомів [див. *Дозвіл на екстрене застосування (1) та Клінічні дослідження (14)*].

Завершення повного 5-денного курсу лікування та продовження ізоляції згідно з рекомендаціями органів охорони здоров'я важливі для максимального кліренсу вірусу та мінімізації трансмісії SARS-CoV-2 [див. *Інформація для консультування пацієнтів (17)*].

Молнупіравір не схвалений для застосування довше 5 днів поспіль через те, що його безпеку та ефективність не встановлено.

Якщо пацієнт пропустив дозу молнупіравіру протягом 10 годин після звичайного часу прийому, пацієнт повинен прийняти її якомога швидше і відновити звичайний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив дозу більш ніж на 10 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу і замість цього має прийняти наступну дозу в запланований час. Пацієнт не повинен подвоювати дозу, щоб надолужити пропущену дозу.

Якщо пацієнту потрібна госпіталізація після початку лікування молнупіравіром, пацієнт може закінчити повний 5-денний курс лікування на розсуд медичного працівника.

2.2 Коригування дози у окремих груп пацієнтів

Не рекомендується коригування дози у зв'язку з нирковою або печінковою недостатністю або у пацієнтів літнього віку [див. *Застосування у особливих груп пацієнтів (8.5, 8.6, 8.7)*].

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули по 200 мг. Непрозорі капсули розміру 0, помаранчевого кольору (Swedish Orange). Капсули містять корпоративний логотип та «82», нанесені білими чорнилами.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

На основі обмежених наявних даних щодо екстреного застосування препарату молнупіравір, схваленого згідно з цим EUA, протипоказань не виявлено.

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру.

5.1 Ембріофетальна токсичність

На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода; тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності.

Слід повідомити особам репродуктивного віку про потенційний ризик для плода та порадити використовувати ефективний метод контрацепції належним чином і постійно, якщо це необхідно, під час лікування молнупіравіром і протягом 4 днів після прийому останньої дози [див. *Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1, 8.3)* і *Доклінічна токсикологія (13.1)*].

Перед початком лікування молнупіравіром слід оцінити, чи є особа репродуктивного віку вагітною чи ні, якщо є клінічні показання. Статус вагітності не обов'язково підтверджувати у пацієнтів, які пройшли постійну стерилізацію, в даний час використовують внутрішньоматкові системи або протизаплідні імплантати, або у яких вагітність неможлива. У всіх інших випадках слід оцінити, чи вагітна пацієнтка, на основі першого дня останньої менструації у осіб, які мають регулярний менструальний цикл, і використовують надійний метод контрацепції належним чином та постійно або мають негативний тест на вагітність. Тест на вагітність рекомендується, якщо у особи нерегулярні менструальні цикли, якщо вона не впевнена у першому дні останнього менструального циклу або не використовує ефективну контрацепцію правильно та постійно (див. *Інформація в рамці*).

5.2 Токсичність для кісток і хрящів

Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Токсичність для кісток і хрящів спостерігалася у щурів після багаторазового застосування [див. Доклінічна токсичність (13.2)]. Безпека та ефективність молнупіравіру не встановлені у дітей [див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.4)].

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Побічні реакції, виявлені у клінічних дослідженнях

Під час клінічного дослідження, проведеного для схвалення EUA молнупіравіру, спостерігалися наступні побічні реакції. Частота побічних реакцій, які спостерігалися в цих клінічних дослідженнях, не може прямо порівнюватися з частотою в клінічних дослідженнях іншого препарату і може не відображати частоту, що спостерігається на практиці. Додаткові побічні явища, пов'язані із застосуванням молнупіравіру, можуть виявлятися при більш широкому використанні.

Загалом понад 900 суб'єктів отримували молнупіравір у дозі 800 мг двічі на добу в клінічних дослідженнях. Оцінка безпеки молнупіравіру в першу чергу базується на аналізі суб'єктів у День 29 дослідження Фази 3 у негоспіталізованих суб'єктів з COVID-19 (MOVE-OUT) [див. Клінічні дослідження (14)].

Безпеку застосування молнупіравіру оцінювали на основі аналізу подвійного сліпого дослідження Фази 3 (MOVE-OUT), в якому 1411 негоспіталізованих суб'єктів з COVID-19 були рандомізовані для лікування молнупіравіром (N=710) або плацебо (N=701) протягом 5 днів. Побічними явищами визначені ті, про які повідомлялося, коли суб'єкти перебували у дослідженні або протягом 14 днів після завершення/припинення дослідження.

Припинення застосування досліджуваного препарату через побічне явище спостерігали у 1% пацієнтів, які отримували молнупіравір, і у 3% пацієнтів, які отримували плацебо. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо.

Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT представлені в Таблиці 1, усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості.

Таблиця 1: Побічні реакції, що виникають у більше ніж 1% суб'єктів, які отримують молнупіравір в дослідженні MOVE-OUT*

	Молнупіравір N=710	Плацебо N=701
Діарея	2%	2%
Нудота	1%	1%
Запаморочення	1%	1%
*Частота побічних реакцій базується на всіх побічних явищах, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату на думку дослідника.		

Відхилення у лабораторних показниках

Окремі відхилення у лабораторних показниках 3 і 4 ступенів у біохімічних аналізах (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін і ліпаза) і гематологічних аналізах (гемоглобін, тромбоцити та лейкоцити) спостерігалися з частотою менше або рівною 2% і мали однакову частоту в групах дослідження MOVE-OUT.

6.4 Обов'язкове звітування про серйозні побічні явища та лікарські помилки

Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче). FDA рекомендує, щоб такі повідомлення через Форму 3500 FDA, включали наступне:

- Демографічні та основні характеристики пацієнтів (наприклад, ідентифікатор пацієнта, вік або дата народження, стать, вага, етнічна приналежність та раса)
- Заява «Застосування молнупіравіру для COVID-19 згідно з Дозволом на екстрене застосування (EUA)» під заголовком «**Опишіть явище, проблему або помилкове застосування препарату/лікарську помилку**»
- Інформація про серйозне побічне явище або лікарську помилку (наприклад, ознаки та симптоми, дані тестів/лабораторних аналізів, ускладнення, терміни початку прийому препарату щодо виникнення явища, тривалість явища, лікування, необхідне для пом'якшення явища, докази поліпшення/зникнення явища після припинення застосування або зменшення дози, докази повторної появи явища після повторного застосування, клінічні результати).
- Попередні захворювання пацієнта та використання супутніх препаратів
- Інформація про препарат (наприклад, дозування, спосіб застосування, національний код лікарського засобу (NDC) №).

Повідомлення про побічні явища та лікарські помилки слід надсилати за допомогою Форми 3500 до FDA MedWatch в один з наступних способів:

- Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплаченим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть:
 - Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або
 - Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або
- Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми

Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до:

«Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США

Факс: 215-616-5677

Електронна пошта: dproc.usa@msd.com

Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника повинні надавати обов'язкові відповіді на запити FDA щодо

інформації про побічні явища та лікарські помилки, пов'язані із застосуванням молнупіравіру.

Серйозні побічні явища визначаються як:

- Летальний наслідок або побічне явище, що загрожує життю;
- Медичне або хірургічне втручання для запобігання летальному наслідку, явищу, що загрожує життю, госпіталізації, інвалідності або вродженій аномалії;
- Стаціонарна госпіталізація або продовження поточної госпіталізації;
- Постійна або значна інвалідність або істотне порушення здатності виконувати нормальні життєві функції; або
- Вроджена аномалія/вроджений дефект.

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

На підставі обмежених доступних даних з екстреного застосування молнупіравіру, схваленого згідно з цим EUA, не було виявлено жодної лікарської взаємодії. Клінічні дослідження лікарських взаємодій молнупіравіру із супутніми препаратами, включаючи інші препарати для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, не проводилися [див. *Клінічна фармакологія (12.3)*].

8 ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Програма спостереження за вагітністю

Існує програма спостереження за вагітністю, згідно з якою здійснюється контроль за результатами вагітності у осіб, які застосовували молнупіравір під час вагітності. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен задокументувати, що вагітна була поінформована про програму спостереження за вагітністю компанії «Мерк Шарп і Доум» за номером 1-877-888-4231 або через pregnancyreporting.msd.com. Якщо вагітна особа погоджується брати участь у програмі спостереження за вагітністю та дозволяє медичному працівнику, що призначає лікарські засоби, розкривати конкретну інформацію про пацієнта компанії «Мерк Шарп і Доум», медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен надати ім'я пацієнта та контактну інформацію компанії «Мерк Шарп і Доум». Вагітні особи, які приймали молнупіравір, також можуть повідомити про його вплив, звернувшись до «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США за номером 1-877-888-4231 або через pregnancyreporting.msd.com.

Резюме ризиків

Згідно з даними, отриманими у дослідженнях на тваринах, молнупіравір може завдати шкоди плоду при введенні вагітним особам. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода; тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності (див. *Інформація в рамі та Особливості застосування (5.1)*). У дослідженні оцінки впливу на репродуктивну функцію у тварин пероральне введення молнупіравіру вагітним щурам у період органогенезу призводило до ембріофетальної загибелі та тератогенності при експозиції ННС (N4-гідроксицитидин) у 8 разів більше, ніж у людини при рекомендованих дозах для людини (РДЛ), і затримці росту плода при експозиції ННС ≥ 3 рази, ніж у людини при РДЛ. Пероральне введення молнупіравіру вагітним кроликам у період органогенезу призводило до зниження маси тіла

плода при експозиції ННС у 18 разів більше, ніж у людини при РДЛ (*див. Дані*). При розгляді питання про застосування молнупіравіру для вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарські засоби, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір можна призначати вагітним особам тільки після того, як медичний працівник, який призначає лікарські засоби, визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності (*див. Інформація в рамці*). Існують ризики для матері та плода, пов'язані з відсутністю лікування COVID-19 під час вагітності (*див. Клінічні міркування*).

Передбачуваний фоновий ризик виникнення серйозних вроджених вад та викиднів у зазначеній популяції не відомий. Будь-яка вагітність має фоновий ризик вроджених дефектів, викидня чи інших негативних результатів. У загальній популяції США передбачуваний фоновий ризик виникнення серйозних вроджених вад та викиднів при клінічно визнаній вагітності становить 2–4% та 15–20% відповідно.

Клінічні міркування

Ризик для матері та/або ембріона/плода, пов'язаний із захворюванням

COVID-19 під час вагітності асоціюється з несприятливими наслідками для матері та плода, в тому числі з прееклампсією, еклампсією, передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок, венозним тромбоемболічним захворюванням та загибеллю плода.

Дані

Дані з досліджень на тваринах

У дослідженні ембріофетального розвитку (ЕФР) на щурах молнупіравір вводили перорально вагітним щурам у дозі 0, 100, 250 або 500 мг/кг/добу з 6 по 17 дні вагітності (ДВ). Молнупіравір також вводили перорально вагітним щурам у дозі до 1000 мг/кг/добу з 6 до 17 ДВ у попередньому дослідженні ЕФР. Ембріофетальна токсичність включала постімплантаційні втрати, вади розвитку ока, нирок, осьового скелета і ребер при дозі 1000 мг/кг/добу (у 8 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ) і зниження маси тіла плода та затримку осифікації при дозі ≥ 500 мг/кг/добу (в 3 рази більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ). Ембріофетальна токсичність не спостерігалася при дозі ≤ 250 мг/кг/добу (менше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ). Токсичність для матері включала зменшення споживання їжі та втрату маси тіла, що призвело до раннього умиртвіння двох з шістнадцяти тварин при дозі 1000 мг/кг/добу, та зменшення набору маси тіла при дозі 500 мг/кг/добу.

У дослідженні ЕФР на кроликах молнупіравір вводили перорально вагітним кроликам у дозах 0, 125, 400, або 750 мг/кг/добу з 7 до 19 ДВ. Ембріофетальна токсичність обмежувалася зниженням маси тіла плода при дозі 750 мг/кг/добу (в 18 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ). Ембріофетальна токсичність не спостерігалася при дозі ≤ 400 мг/кг/добу (в 7 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ). Токсичність для матері включала зниження споживання їжі та набору маси тіла, а також відхилення від норми у каловому зразку при дозі 750 мг/кг/добу.

У дослідженні пре- і постнатального розвитку молнупіравіру вводили перорально самкам щурів у дозах до 500 мг/кг/добу (подібно до експозиції ННС у людини при РДЛ) з 6-го ДВ до 20-го дня лактації. Жодних реакцій у потомства не спостерігалось.

8.2 Лактація

Резюме ризиків

Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. ННС було виявлено в плазмі потомства щурів, які годували молоком та яким вводили молнупіравіру (див. Дані). Невідомо, чи впливає молнупіравіру на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, та чи впливає на рівень лактації.

Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравіру, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зцідження та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру [див. *Особливості застосування (5.1, 5.2)*].

Дані

При введенні молнупіравіру щурам, що годують молоком, у дозі ≥ 250 мг/кг/добу в дослідженні пре- і постнатального розвитку, ННС був виявлений у плазмі потомства, що перебувало на грудному вигодовуванні.

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного віку

Згідно з дослідженнями на тваринах, молнупіравіру може завдати шкоди плоду при введенні вагітним особам.

Тестування на вагітність

Перед початком лікування молнупіравіром слід оцінити, чи є особа репродуктивного віку вагітною чи ні, якщо є клінічні показання [див. *Особливості застосування (5.1)*].

Контрацепція

Жінки

Слід рекомендувати особам репродуктивного віку належним чином та постійно використовувати надійний метод контрацепції, відповідно до тривалості лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру [див. *Особливості застосування (5.1)*].

Чоловіки

Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравіру, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Дослідження для вивчення ризику після 3 місяців тривають.

Результати застосування молнупіравіру були неоднозначними (ані чітко позитивними, ані негативними) в одному аналізі мутагенності *in vivo* ретикулоцитів і еритроцитів, які використовуються для відображення попереднього впливу на гемопоетичні стовбурові клітини в кістковому мозку. Молнупіравір не був мутагенним при оцінці в другому аналізі *in vivo* печінки (соматичних клітин) і кісткового мозку (соматичних клітин і стовбурових клітин) у трансгенних щурів, яким вводили молнупіравір протягом 28 днів. На відміну від соматичних клітин, статеві клітини (яйцеклітини та сперма) передають генетичну інформацію від покоління до покоління. У запланованому дослідженні зародкових клітин чоловічих яєчок у трансгенних щурів буде оцінюватися потенціал молнупіравіру впливати на потомство самців, які отримували препарат [див. Доклінічна токсикологія (13.1)].

8.4 Застосування у дітей

Молнупіравір не схвалено для застосування у пацієнтів віком до 18 років.

Токсичність для кісток і хрящів спостерігалася у 3-місячному токсикологічному дослідженні багаторазових доз на щурах. Безпеку та ефективність молнупіравіру у дітей не встановлено [див. Особливості застосування (5.2) і Доклінічна токсикологія (13.2)].

8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку

У дослідженні MOVE-OUT не спостерігали різниці в безпеці та переносимості між пацієнтами віком ≥ 65 років та молодшими пацієнтами, які отримували молнупіравір. Коригування дози не рекомендується на підставі віку. Фармакокінетика (ФК) ННС була подібною у пацієнтів літнього віку порівняно з пацієнтами молодшого віку [див. Клінічна фармакологія (12.3)].

8.6 Порушення функції нирок

Не рекомендується коригування дози у пацієнтів з будь-яким ступенем порушення функції нирок. Нирковий кліренс не є значущим шляхом елімінації для ННС. Порушення функції нирок легкого або помірного ступенів тяжкості не мають суттєвого впливу на ФК ННС. Хоча ФК ННС не оцінювали у пацієнтів з рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м² або на діалізі, порушення функції нирок тяжкого ступеню і термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) не матимуть значного впливу на експозицію ННС [див. Клінічна фармакологія (12.3)].

8.7 Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки коригування дози не рекомендується. Доклінічні дані вказують на те, що не очікується, що печінкова елімінація буде основним шляхом виведення ННС, тому малоімовірно, що печінкова недостатність впливатиме на експозицію ННС [див. Клінічна фармакологія (12.3)].

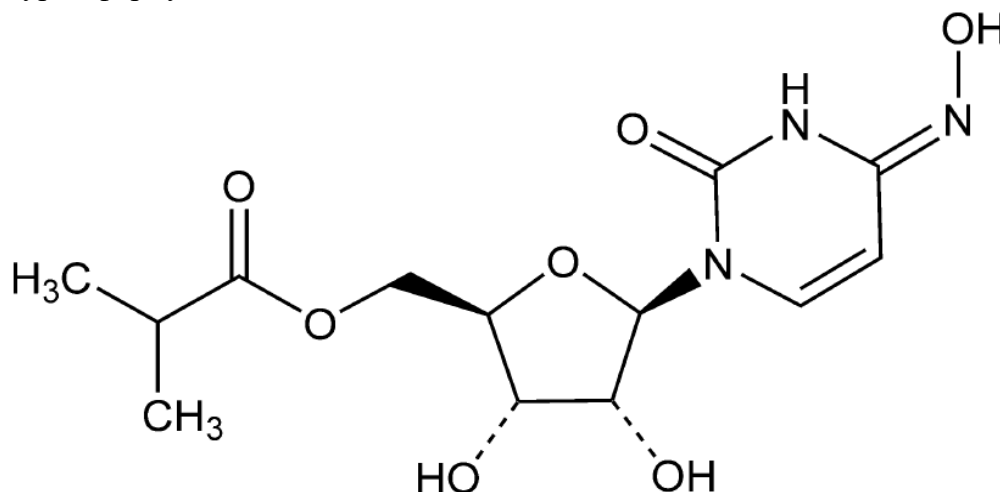
10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Немає досвіду передозування молнупіравіру у людини. Лікування передозування молнупіравіру повинно включати загальні підтримуючі заходи, включаючи моніторинг клінічного стану пацієнта. Очікується, що гемодіаліз не призведе до ефективного виведення ННС.

11 ОПИС

Молнупіравір є аналогом нуклеозиду, який пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом вірусного мутагенезу і є 5'-ізобутиратним ефіром рибонуклеозидного аналога N4-гідроксицитидину (NHC).

Хімічна назва молнупіравіру – {(2R,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-[(4Z)-4-(гідроксиіміно)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]оксолан-2-іл}метил 2-метилпропаноат. Його емпірична формула $C_{13}H_{19}N_3O_7$ і його молекулярна маса становить 329,31 г/моль. Його структурна формула:



Молнупіравір являє собою порошок від білого до майже білого кольору, розчинний у воді.

Кожна капсула молнупіравіру для перорального застосування містить 200 мг молнупіравіру та наступні допоміжні речовини: кроскармелоза натрію, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза та вода очищена. Оболонка капсули містить гіпромелозу, заліза оксид червоний і діоксид титану. Друк на капсулі нанесено білими чорнилами, що містять бутиловий спирт, зневоднений спирт, ізопропіловий спирт, калію гідроксид, пропіленгліколь, воду очищену, шелак, міцний розчин аміаку і діоксид титану.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Молнупіравір є проліками з противірусною активністю проти SARS-CoV-2. Він метаболізується до аналогу цитидинового нуклеозиду, NHC, який розподіляється в клітинах, де NHC фосфорилується до утворення фармакологічно активного рибонуклеозидтрифосфату (NHC-TP). Включення NHC-TP (як NHC-монофосфат [NHC-MP]) у РНК SARS-CoV-2 вірусною РНК-полімеразою (nsp12) призводить до накопичення помилок у вірусному геномі, що призводить до інгібування реплікації. Механізм дії (відомий як катастрофа помилок вірусу або летальний мутагенез вірусу) підтверджується даними біохімічних аналізів та клітинних культур, дослідженнями інфекції SARS-CoV-2 на тваринних моделях та аналізом послідовностей геному SARS-CoV-2 у людей, які отримували молнупіравір.

12.2 Фармакодинаміка

Зв'язок між NHC і внутрішньоклітинним NHC-TP з противірусною ефективністю не оцінювали клінічно.

12.3 Фармакокінетика

Молнупіравір є проліками 5'-ізобутирату ННС, який гідролізується під час або після всмоктування. ННС, первинний циркулюючий аналіт, поглинається клітинами та анаболізується до ННС-ТР. ННС виводиться шляхом метаболізму до уридину та/або цитидину тими самими шляхами, що задіяні в ендogenous метаболізмі піримідину. Фармакокінетика ННС наведена в Таблиці 2.

Таблиця 2: Фармакокінетика ННС після багаторазового перорального застосування 800 мг молнупіравіру кожні 12 годин

	Середнє геометричне ННС (%КВ)
Фармакокінетика у пацієнтів	
AUC _{0-12год} (нг*год/мл)*	8260 (41,0)
C _{max} (нг/мл)*	2330 (36,9)
C _{12год} (нг/мл)*	31,1 (124)
Фармакокінетика у здорових суб'єктів	
AUC _{0-12год} (нг*год/мл)	8330 (17,9)
C _{max} (нг/мл)	2970 (16,8)
C _{12год} (нг/мл)	16,7 (42,8)
AUC коефіцієнт накопичення	1,09 (11,8)
Абсорбція	
T _{max} (год) [†]	1,50 [1,00 – 2,02]
Вплив прийому їжі	Зменшення C _{max} на 35%, не впливає на AUC
Розподіл	
Зв'язування з білками плазми (<i>in vitro</i>)	0%
Уявний об'єм розподілу (L)*	142
Виведення	
Ефективний t _{1/2} (год)	3,3
Уявний кліренс (л/год)*	76,9
Частка дози, що виводиться із сечею за часовий інтервал 0-12 год	3% (81,6%)
Значення були отримані з дослідження Фази I на здорових суб'єктах, якщо не вказано інше.	
*Значення були отримані з популяційного ФК-аналізу.	
[†] Медіана [min - max]	

Особливі групи пацієнтів

Результати ФК аналізу популяції показали, що вік, стать, раса, етнічна приналежність або тяжкість захворювання не впливають суттєво на ФК ННС.

Діти

Молнупіравір не досліджувався у дітей.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Нирковий кліренс не є значущим шляхом виведення ННС. У популяційному ФК-аналізі ниркова недостатність легкого або помірного ступеню тяжкості не мала суттєвого впливу на ФК ННС. ФК молнупіравіру та ННС не оцінювали у пацієнтів із рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

Пацієнти з печінковою недостатністю

ФК молнупіравіру та ННС не оцінювали у пацієнтів із печінковою недостатністю легкого або тяжкого ступеню. Доклінічні дані вказують на те, що печінкова елімінація не буде значущим шляхом елімінації ННС; тому малоімовірно, що порушення функції печінки впливатиме на експозицію ННС.

Дослідження взаємодії лікарських засобів

В результаті досліджень *in vitro* було виявлено, що молнупіравір і ННС не є субстратами ферментів CYP або транспортерами P-gp і BCRP у людини. Результати досліджень *in vitro* також показали, що молнупіравір і ННС не є інгібіторами CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 і 3A4, або інгібіторами OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 і BCRP, або індукторами CYP1A2, 2B6 та 3A4. Взаємодію молнупіравіру із супутніми препаратами, включаючи інші методи лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, не оцінювали.

12.4 Мікробіологія

Противірусна активність

ННС, метаболіт нуклеозидного аналога молнупіравіру, був активним в аналізах на культурі клітин проти SARS-CoV-2 з 50% ефективними концентраціями (значення EC₅₀) від 0,67 до 2,66 мкМ в клітинах A-549 і від 0,32 до 2,03 мкМ в клітинах Vero E6. ННС мав аналогічну активність проти варіантів SARS-CoV-2 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) і Delta (B.1.617.2) зі значенням EC₅₀ 1,59, 1,77 і 1,32 і 1,68 мкМ відповідно. ННС демонстрував неантагоністичну противірусну активність ремдесивіру проти SARS-CoV-2 у культурі клітин.

Резистентність

Не було виявлено жодних амінокислотних замін у SARS-CoV-2, пов'язаних із резистентністю до ННС, у клінічних дослідженнях Фази 2, у яких оцінювався молнупіравір для лікування COVID-19. Дослідження оцінки селективності резистентності до ННС у SARS-CoV-2 в культурі клітин не завершено. Дослідження селективності резистентності були проведені з іншими коронавірусами (MHV і MERS-CoV) і показали низьку ймовірність розвитку резистентності до ННС. Після 30 пасажів у культурі клітин спостерігалось лише 2-кратне зниження чутливості і відсутність амінокислотних замін, пов'язаних з резистентністю до ННС. ННС зберігав активність у культурі клітин проти вірусу із замінами полімерази (nsp 12) (наприклад F480L, V557L та E802D), пов'язаними зі зниженням чутливості до ремдесивіру, що вказує на відсутність перехресної резистентності.

У клінічних дослідженнях закодовані амінокислотні зміни (заміни, делеції або вставки) були більш ймовірними у вірусних послідовностях у суб'єктів, які отримували молнупіравір порівняно з плацебо. У невеликої кількості суб'єктів зміни амінокислот у спайковому білку відбувалися в положеннях, таргетних для моноклональних антитіл та вакцин. Клінічне та суспільне значення для здоров'я цих змін невідомі.

Активність проти SARS-CoV-2 на тваринних моделях

Противірусну активність молнупіравіру було продемонстровано на моделях інфекції SARS-CoV-2 у мишей, хом'яків і тхорів, коли дозу вводили до або протягом 1–2 днів після вірусної провокації. У тхорів, інфікованих SARS-CoV-2, молнупіравір значно знижував вірусні

титри SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах і повністю гальмував передачу вірусу до контактних тварин без лікування. У сирійських хом'яків, інфікованих SARS-CoV-2, молнупіравір зменшував рівень РНК вірусу та інфекційні титри вірусу в легенях тварин. Результати гістопатологічного аналізу легеневої тканини, зібраної після інфекції, вказали на значно знижений рівень вірусного антигену SARS-CoV-2 і меншу кількість уражень легень у тварин, які отримували молнупіравір, порівняно з контрольною групою.

Цитотоксичність in vitro

ННС, метаболіт нуклеозидного аналога молнупіравіру, мав різну цитотоксичність відносно різних типів клітин ссавців зі значеннями CC_{50} в діапазоні від 7,5 мкМ (лімфоїдна клітинна лінія людини СЕМ) до >100 мкМ в аналізах 3-денної експозиції. Молнупіравір пригнічував проліферацію клітин-попередників кісткового мозку людини зі значеннями CC_{50} 24,9 мкМ і 7,7 мкМ для проліферації еритроїдних і мієлоїдних клітин-попередників, відповідно, в аналізах 14-денного формування колоній.

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенез

Дослідження канцерогенності молнупіравіру на мишах триває.

Мутагенез

Молнупіравір і ННС були позитивними в аналізі зворотних мутацій у бактерій *in vitro* (аналіз Еймса) з і без метаболічної активації. Молнупіравір досліджували у двох *in vivo* моделях мутагенності у гризунів. Аналіз мутагенності *in vivo* Pig-a дав неоднозначні результати. Молнупіравір був негативним в аналізі мутагенності *in vivo* на трансгенних гризунах Big Blue® (сII Locus). Молнупіравір був негативним щодо індукції хромосомного пошкодження мікроядер *in vitro* (з і без метаболічної активації) та в аналізах мікроядер *in vivo* у щурів. Щоб оцінити вплив на статеві клітини, планується аналіз мутагенності статевих клітин у трансгенних гризунів.

На підставі сукупності наявних даних щодо генотоксичності та тривалості лікування (5 днів), молнупіравір має низький ризик генотоксичності.

Порушення фертильності

Не спостерігалось жодного впливу на фертильність, продуктивність спарювання або ранній ембріональний розвиток, коли молнупіравір вводили самкам або самцям щурів при експозиціях ННС приблизно у 2 і 6 разів більше, відповідно, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ.

13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин

Зміни в результаті токсичності для кісток і хрящів, що призводять до порушення трансформації ростового хряща у нові кістки, спостерігалися в стегновій та гомілковій кістках щурів у 3-місячному дослідженні токсичності при застосуванні дози ≥ 500 мг/кг/добу (в 5 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ). Не спостерігалось токсичності для кісток чи хрящів у 1-місячному дослідженні токсичності на щурах при застосуванні дози до 500 мг/кг/добу (в 4 і 8 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ у жінок і чоловіків відповідно), у собак, які отримували дозу до 50 мг/кг/добу протягом 14 днів (подібно до експозиції ННС у людини при РДЛ) або в 1-

місячному дослідженні токсичності на мишах при застосуванні дози до 2000 мг/кг/добу (в 19 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ).

Ростовий хрящ відсутній у зрілих скелетах, тому результати досліджень щодо впливу на кістки та хрящі не стосуються дорослих людей, але можуть бути актуальними для дітей [див. *Особливості застосування (5.2) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.4)*].

Спостерігалася оборотна дозозалежна токсичність для кісткового мозку, яка впливає на всі лінії гемопоетичних клітин, у собак при застосуванні дози ≥ 17 мг/кг/добу (менше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ). Незначне зниження кількості клітин периферичної крові та тромбоцитів спостерігали через 7 днів лікування молнупіравіром, що прогресувало до більш серйозних гематологічних змін після 14 днів лікування. Не спостерігали ані токсичності для кісткового мозку, ані гематологічної токсичності в 1-місячному дослідженні токсичності на мишах для доз до 2000 мг/кг/добу (в 19 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ) і в 3-місячному дослідженні токсичності на щурах для доз до 1000 мг/кг/добу (в 9 і 15 разів більше, ніж експозиція ННС у людини при РДЛ у жінок і чоловіків, відповідно).

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні дані, що підтверджують це EUA, базуються на даних 1433 рандомізованих суб'єктів у дослідженні Фази 3 MOVE-OUT (NCT04575597). MOVE-OUT є рандомізованим, плацебо-контрольованим, подвійним сліпим клінічним дослідженням з вивчення молнупіравіру для лікування негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, які мають ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19 та/або госпіталізації. Прийнятні суб'єкти були віком від 18 років і мали один або кілька попередньо визначених факторів ризику прогресування захворювання: вік старше 60 років, цукровий діабет, ожиріння (ІМТ ≥ 30), хронічне захворювання нирок, серйозні захворювання серця, хронічна обструктивна хвороба легень або рак в активній формі. Дослідження включало суб'єктів із симптомами, які не були вакциновані проти SARS-CoV-2 і які мали лабораторно підтверджену інфекцію SARS-CoV-2 та появу симптомів протягом 5 днів після рандомізації. Суб'єкти були рандомізовані 1:1 для отримання 800 мг молнупіравіру або плацебо перорально двічі на день протягом 5 днів.

При включенні в дослідження середній вік усіх рандомізованих суб'єктів становив 43 роки (діапазон: від 18 до 90); 17% суб'єктів були старше 60 років і 3% були віком від 75 років; 49% суб'єктів були чоловіками; 57% були світлошкірими, 5% темношкірими або афроамериканцями, 3% азіатами, 50% іспанцями або латиноамериканцями. Більшість суб'єктів було включено з центрів Латинської Америки (46%) та Європи (33%); 12% були включені в Африці, 6% були включені в Північній Америці і 3% були включені в Азії. Сорок вісім відсотків суб'єктів отримували молнупіравір або плацебо протягом 3 днів після появи симптомів COVID-19. Найпоширенішими факторами ризику були ожиріння (74%), вік старше 60 років (17%) та цукровий діабет (16%). Серед 792 досліджуваних (55% від загальної рандомізованої популяції) з доступними вихідними результатами ідентифікації варіанта/клади SARS-CoV-2, 58% були інфіковані Delta (лінії B.1.617.2 і AY), 20% були інфіковані Mu (B.1.621), 11% були інфіковані Gamma (P.1), а решта були інфіковані іншими варіантами/кладами. Загалом, вихідні демографічні характеристики та характеристики захворювання були добре збалансовані між групами лікування.

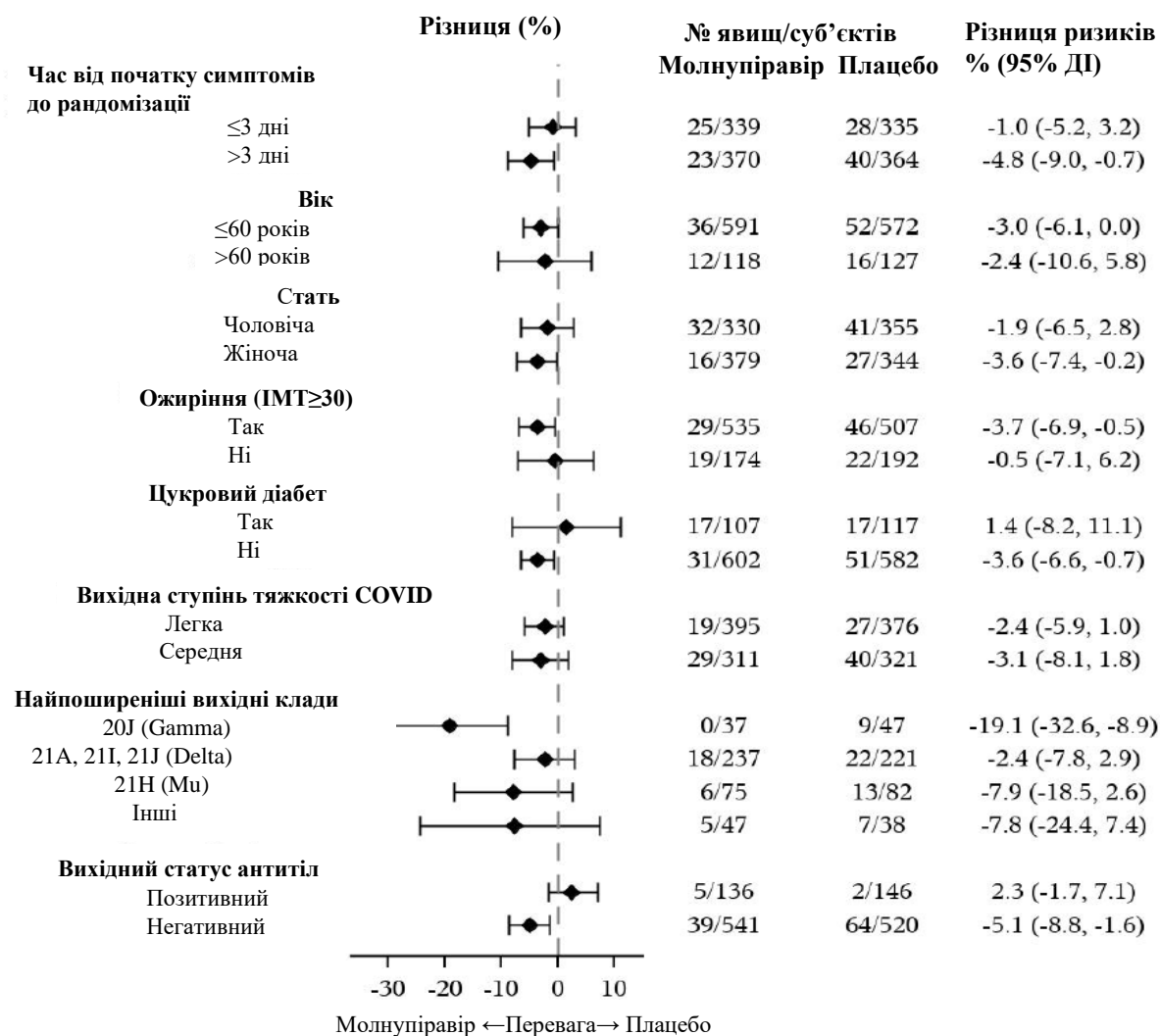
У Таблиці 3 наведено результати первинної кінцевої точки (відсоток суб'єктів, які були госпіталізовані або померли до 29 дня з будь-якої причини). Результати ефективності базуються на результатах невакцинованих дорослих віком від 18 років, які мали один або кілька заздалегідь визначених факторів ризику прогресування захворювання: вік старше 60 років, цукровий діабет, ожиріння (ІМТ ≥ 30), хронічні захворювання нирок, серйозні захворювання серця, хронічна обструктивна хвороба легень або рак в активній стадії.

На Рисунку 1 представлені результати за певними підгрупами. Ці аналізи підгруп вважаються дослідницькими. Дані недоступні для деяких підгруп суб'єктів, які мають високий рівень ризику прогресування до тяжкої форми COVID-19, як визначено Центром з контролю і профілактики захворювань США (CDC).

Таблиця 3. Результати ефективності у негоспіталізованих дорослих з COVID-19*

Молнупіравір (N=709) n (%)	Плацебо (N=699) n (%)	Коригована різниця ризиків % (95% ДІ)
Госпіталізація з будь-якої причини ≥ 24 години для невідкладної допомоги або летальний наслідок до Дня 29		
48 (6,8%)	68 (9,7%)	-3,0% (-5,9%, -0,1%)
Смертність з будь-якої причини до Дня 29		
1 (0,1%)	9 (1,3%)	
*Визначення первинної ефективності базувалося на плановому проміжному аналізі за участі 762 суб'єктів. В результаті проміжного аналізу було виявлено, що 7,3% пацієнтів, які отримували молнупіравір, були госпіталізовані або померли до Дня 29 (28/385), порівняно з 14,1% пацієнтів, які отримували плацебо (53/377). Коригована різниця ризиків склала -6,8% з 95% ДІ (-11,3%, -2,4%) і 2-стороннім р-значенням = 0,0024. Кориговане зниження відносного ризику при застосуванні молнупіравіру порівняно з плацебо для всіх рандомізованих суб'єктів склало 30% (95% ДІ: 1%, 51%). Аналізи коригуються коефіцієнтом стратифікації часу появи симптомів COVID-19 (≤ 3 дні проти >3 [4-5] днів).		

Рисунок 1. Результати ефективності у підгрупі негоспіталізованих дорослих з COVID-19 – усі рандомізовані суб'єкти



Відповідний довірчий інтервал заснований на методі Міттінена і Нурмінена.

Модифікована популяція усіх пацієнтів, рандомізованих для отримання лікування, є популяцією аналізу ефективності.

Вихідні зразки сироватки оцінювали за допомогою анти-N аналізу Roche Elecsys для перевірки наявності антитіл (IgM, IgG та IgA) до білка нуклеокапсиду SARS-CoV-2.

Висновки щодо результатів аналізів цих підгруп вважаються дослідницькими.

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Форма випуску

Молнупіравір, капсули випускається у наступній формі:

Вміст	Опис	Форма випуску	NDC
Молнупіравір 200 мг	Непрозорі капсули помаранчевого кольору (Swedish Orange) з корпоративним логотипом та «82», нанесеними білими чорнилами.	По 40 капсул у пляшці	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07

Зберігання та поводження

Зберігати капсули молнупіравіру при температурі від 20°C до 25°C (від 68°F до 77°F); відхилення допускаються за температур від 15°C до 30°C (від 59°F до 86°F) [див. *Контрольована кімнатна температура за USP*].

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Як медичний працівник, який призначає лікарські засоби, ви повинні повідомити пацієнту та/або особі, яка здійснює догляд за ним, інформацію, що відповідає «ІНФОРМАЦІЙНОМУ ЛИСТКУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ТА ОСІБ, ЯКІ ЗДІЙСНЮЮТЬ ДОГЛЯД ЗА НИМИ» та задокументувати, що інформацію було надано. Копію цього Інформаційного листка необхідно надати пацієнту та/або особі, яка здійснює догляд за ним, до застосування молнупіравіру (див. *Інформація в рамці*).

Ризик токсичності для плода

Слід повідомити пацієнтам, що молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності, оскільки це може завдати шкоди плоду. Слід порадити особам репродуктивного віку повідомити своєму лікарю про відому або підозрювану вагітність [див. *Інформація в рамці, Особливості застосування (5.1) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1)*].

Слід порадити особам репродуктивного віку належним чином та постійно використовувати ефективні методи контрацепції під час прийому молнупіравіру та протягом 4 днів після прийому останньої дози.

Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенціалу молнупіравіру впливати на потомство самців, що отримували препарат, не були завершені. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку правильно і постійно використовувати надійний метод контрацепції під час прийому молнупіравіру та протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик через 3 місяці після прийому останньої дози молнупіравіру невідомий. Дослідження з метою вивчення ризику після трьох місяців після прийому препарату триває [див. *Застосування у особливих груп пацієнтів (8.3)*].

Ризик токсичності для кісток і хрящів

Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки він може впливати на ріст кісток та формування хрящів [див. *Особливості застосування (5.2) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.4)*].

Програма спостереження за вагітністю

Існує програма спостереження за вагітністю, згідно з якою здійснюється контроль за результатами вагітності у осіб, які приймали молнупіравір під час вагітності. Слід заохочувати участь та інформувати пацієнтів, як вони можуть взяти участь у програмі спостереження за вагітністю. Слід рекомендувати пацієнтам, які приймали молнупіравір під час вагітності, повідомити про вагітність до компанії «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США за номером 1-877-888-4231 або через pregnancyreporting.msd.com. [див. *Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1)*].

Лактація

Грудне вигодовування не рекомендується під час прийому молнупіравіру та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Слід порадити особам, що годують грудьми, розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість згіджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру [див. *Застосування у особливих груп пацієнтів (8.2)*].

Вказівки щодо застосування

Слід рекомендувати пацієнтам приймати молнупіравір з їжею або без їжі. Слід рекомендувати пацієнтам ковтати капсули молнупіравіру цілими, не відкриваючи, не розламуючи та не подрібнюючи капсули. Слід рекомендувати пацієнтам, якщо вони пропустили дозу молнупіравіру протягом 10 годин після звичайного прийому, вони повинні прийняти її якомога швидше і відновити звичайний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив прийом дози більше ніж на 10 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а натомість прийняти наступну дозу у встановлений час. Слід порадити пацієнту не подвоювати дозу, щоб компенсувати пропущену дозу [див. *Спосіб застосування та дози (2.2)*].

Повідомте пацієнта про те, що важливо завершити повний 5-денний курс лікування та продовжити ізоляцію відповідно до рекомендацій органів охорони здоров'я для максимального кліренсу вірусу та мінімізації трансмісії SARS-CoV-2 [див. *Спосіб застосування та дози (2.2)*].

18 ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИРОБНИКА

Для отримання додаткової інформації відвідайте сайт: www.molnupiravir.com

Якщо у вас виникли запитання, будь ласка, зв'яжіться за номером 1-800-672-6372

Виготовлено для: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірнє підприємство компанії «**Мерк і Ко., Інк.**», Вайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, США

Для отримання патентної інформації: www.msd.com/research/patent

Авторські права © 2021 **Мерк і Ко., Інк.**, Кенілворт, Нью-Джерсі, США та філії.

Всі права захищені.

usfshcp-mk4482-c-2112r000