

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



**ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ**

COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. 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. 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. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. 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. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, 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 зацілювання та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне ставове 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. 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): 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 запити 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: drcos.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними. Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних видань. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «MSD Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.



Молнупіравір у лікуванні COVID-19: дайджест нових досліджень

Молнупіравір у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів із COVID-19 [1]

У дослідження II фази AGILE CST-2 вивчали безпеку й вірологічну ефективність молнупіравіру у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів.

Дорослих амбулаторних пацієнтів із підтвердженою за допомогою ПЛР інфекцією SARS-CoV-2 у межах 5 днів від появи симптомів рандомізували 1:1 для отримання молнупіравіру (800 мг двічі на день протягом 5 днів) або плацебо. Первинною кінцевою точкою був час до ПЛР-негативного мазка; вторинні точки включали зміни титрів вірусу на 5-й день, безпеку та переносимість, клінічне прогресування та суб'єктивні зміни симптомів.

Загалом у дослідженні взяли участь 180 пацієнтів (по 90 у кожній групі), 50% хворих були вакциновані. Виявленими варіантами SARS-CoV-2 були дельта (40%), альфа (21%), омікрон (21%) та EU1 (16%).

Середній час до негативної ПЛР склав 8 днів у групі молнупіравіру проти 11 днів у групі плацебо (відношення шансів – ВШ – 1,30; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,92-1,71; $p=0,07$) без суттєвої різниці між вакцинованими та невакцинованими пацієнтами.

Титри вірусу на 5-й день були статистично значно нижчими в групі молнупіравіру. Аналіз підгруп показав, що ця різниця залишилася достовірною у вакцинованих осіб (що свідчить про чітку вірологічну ефективність у цих хворих), проте не серед невакцинованих пацієнтів.

Жоден пацієнт у групі молнупіравіру не потребував госпіталізації, натомість у групі плацебо госпіталізували 4 хворих. Крім того, в обох групах не було випадків смерті, десатурації $O_2 < 92\%$ та потреби в механічній вентиляції.

Частота небажаних подій (НП) статистично не відрізнялася між групами. НП 3 ступеня спостерігали в 1 пацієнта групи молнупіравіру (гіпертензія) та в 4 хворих групи плацебо. НП 4 ступеня не реєстрували.

Отримані результати свідчать, що молнупіравір добре переноситься й виявляє високу противірусну ефективність як у вакцинованих, так і в невакцинованих хворих на COVID-19 із широким спектром варіантів вірусу.

Безпека й ефективність молнупіравіру в реальній клінічній практиці Італії [2]

Для оцінки застосування молнупіравіру в реальних умовах італійські вчені виконали ретроспективний аналіз пацієнтів із COVID-19, які отримували лікування молнупіравіром у період з 10 січня по 31 березня 2022 року в одному клінічному центрі.

Молнупіравір призначали відповідно до рекомендацій Італійського агентства з лікарських засобів, а саме дорослим пацієнтам із нещодавними симптомами (≤ 5 днів), які не потребували кисневої терапії та мали високий ризик прогресування через наявність хронічних захворювань.

Загалом аналіз охопив 192 пацієнти (середній вік – $70,4 \pm 15,4$ року), з яких 144 хворі (75%) були віком понад 60 років. Протягом спостереження у 20 (10,4%) учасників відбулося прогресування захворювання. Багатовимірний аналіз показав, що підвищений ризик прогресування був пов'язаний зі старшим віком, неврологічними захворюваннями, наявністю задишки на момент появи симптомів й інфікуванням SARS-CoV-2 під час перебування у лікарні. Натомість ранній початок лікування молнупіравіром асоціювався зі зниженим ризиком прогресування. Також молнупіравір був украй безпечним, про що свідчили низька частота НП (6,8%) і лише 1 випадок дострокового припинення лікування.

Як зазначають автори, дослідження підтверджує ефективність і безпеку молнупіравіру в умовах реальної клінічної практики в когорті з високою часткою пацієнтів літнього віку зі значною коморбідністю.

Ефективність молнупіравіру проти різних субваріантів SARS-CoV-2 омікрон [3]

Станом на червень 2022 року варіант SARS-CoV-2 омікрон (B.1.1.529) поділений на 5 окремих субваріантів: BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 та BA.5. Більшість циркулюювальних субваріантів омікрону належать до BA.2, однак у багатьох регіонах світу швидко зростає поширеність субваріантів BA.2.12.1 (субваріант BA.2), BA.4 та BA.5.

У дослідженні *in vitro* японські вчені оцінили інгібіторну ефективність молнупіравіру проти цих субваріантів SARS-CoV-2. Було встановлено, що показник IC_{50} молнупіравіру (концентрація, яка пригнічує 50% вірусів) для нових субваріантів є таким самим, як і для родового штаму SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo.

Ці результати свідчать, що молнупіравір зберігає високу противірусну активність проти нових субваріантів SARS-CoV-2 омікрон.

Геномна варіабельність SARS-CoV-2 у відповідь на лікування молнупіравіром [4]

Механізм дії молнупіравіру полягає в інгібуванні синтезу РНК SARS-CoV-2 шляхом індукування транзичійних мутацій G→A та C→U. Утім, дотепер було невідомо, чи може зумовлений препаратом летальний мутагенез сприяти виникненню мутацій резистентності.

У вищезгаданому дослідженні AGILE CST-2 протягом 29 днів від рандомізації в пацієнтів отримували мазки з носоглотки. Послідовності вірусу, які відповідали критеріям контролю якості генома (59 пацієнтів групи молнупіравіру та 65 хворих групи плацебо) проаналізували за допомогою секвенування нового покоління.

Було отримано докази, що молнупіравір значно підвищує частоту транзичій і трансверсій SARS-CoV-2; це узгоджується з відомим механізмом дії препарату. Водночас 5-денний курс лікування молнупіравіром не індукував жодних мутацій в амінокислотній послідовності РНК-залежної РНК-полімерази й екзонуклеази на домінуючому геномному рівні. Це зводить нанівель імовірність молнупіравір-індукованої адаптації SARS-CoV-2. Аналіз S-протеїну також вказує на низьку імовірність посиленої еволюції вірусу під впливом молнупіравіру.

Результати цього клінічного дослідження підтверджують раніше отримані *in vitro* / *in vivo* дані та свідчать, що молнупіравір є високостійким до розвитку резистентності вірусу.

Реальний досвід застосування молнупіравіру в період домінування варіанта SARS-CoV-2 омікрон [5]

Дослідники з Польщі оцінили ефективність молнупіравіру в умовах реальної клінічної практики в період домінування варіанта SARS-CoV-2 омікрон.

З-поміж 11 822 пацієнтів, госпіталізованих після 1 березня 2020 року та включених у національну базу даних SARSTer, 590 отримували лікування між 1 січня та 31 квітня 2022 року, коли найчастіше реєстрували варіант омікрон. Молнупіравір призначили 203 пацієнтам, 387 хворих жодної противірусної терапії не отримували. Обидві групи були зіставними за віком й індексом маси тіла, що дозволило здійснити пряме порівняння.

Було встановлено, що пацієнти, котрі не отримували молнупіравір, значно частіше потребували призначення дексаметазону й барцицитинібу. Лікування молнупіравіром забезпечило статистично значиме зниження 28-денної летальності (9,9 vs 16,3%), особливо вражаючи в популяції пацієнтів віком > 80 років, які розпочали терапію в перші 5 днів від появи симптомів (14,6 vs 35,2%). Терапія молнупіравіром не впливала на потребу в механічній вентиляції, проте пацієнти, які отримували препарат, значно рідше потребували оксигенотерапії (31,7 vs 49,2%). За тривалістю госпіталізації групи не відрізнялися.

Таким чином, застосування молнупіравіру в пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19 під час домінування варіанта SARS-CoV-2 омікрон, значно зменшило летальність, і цей захисний ефект був особливо виражений у пацієнтів віком понад 80 років.

Література

1. Khoo S.H. et al. A Randomised Placebo-Controlled Phase 2 trial of Molnupiravir in Unvaccinated and Vaccinated Individuals with Early SARS-CoV-2. Preprint posted July 26, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.07.20.22277797>
2. De Vito A. et al. Safety and efficacy of molnupiravir in SARS-CoV-2-infected patients: A real-life experience. J Med Virol. 2022 Jul 20;10.1002/jmv.28011.
3. Takashita E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. N Engl J Med. 2022 Aug 4;387(5):468-470.
4. Fletcher T. et al. Characterisation of SARS-CoV-2 genomic variations in response to molnupiravir treatment in the AGILE Phase IIa clinical trial. Preprint posted 18 July, 2022. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1835695/v1>
5. Flisiak R. et al. Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. Preprint posted 6 July, 2022. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00408-6>

Підготував Олексій Терещенко



МОЛНУПІРАВІР при COVID-19



Молнупіравір – пероральний нуклеозидний противірусний препарат, котрий пригнічує реплікацію SARS-CoV-2. Молнупіравір є активним проти SARS-CoV-2, включно з варіантами альфа, бета, гамма, дельта й омікрон.

КЛІНІЧНІ ПОКАЗАННЯ

Пацієнти з підтвердженою нетяжкою COVID-19, за виключенням вагітних або жінок, які годують груддю, та дітей (≤ 18 років), а також:

- із найвищим ризиком госпіталізації;
- із симптомами тривалістю < 5 днів та
- коли альтернативні варіанти лікування не є доступними або клінічно належними.

До груп найвищого ризику зазвичай належать не щеплені проти COVID-19 пацієнти старшого віку та/або з хронічними захворюваннями, як-от гіпертензія, діабет, хронічні захворювання легень, цереброваскулярні захворювання, деменція, психічні розлади, хронічна хвороба нирок, імуносупресія (у т. ч. ВІЛ), ожиріння, рак.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Вагітні та жінки, котрі годують груддю, через ризик ембріофетальної токсичності.
- Діти та підлітки віком ≤ 18 років через ризик токсичності для кісткової і хрящової тканини.
- Гіперчутливість до активної речовини або допоміжних речовин.



ПОПУЛЯЦІЯ ПАЦІЄНТІВ

Перед призначенням молнупіравіру важливо проконсультувати пацієнта щодо потенційних побічних ефектів препарату.

Жінки, які можуть завагітніти

- Перед призначенням молнупіравіру при нетяжкій COVID-19 необхідно виключити вагітність.
- Під час лікування та впродовж 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру слід застосовувати надійну контрацепцію.
- У разі перебування в статевих стосунках із чоловіком, який приймає молнупіравір, необхідно застосовувати надійну контрацепцію протягом 3 міс після завершення лікування.

Чоловіки

- У разі перебування в статевих стосунках із жінкою, яка може завагітніти, необхідно застосовувати надійну контрацепцію впродовж принаймні 3 міс після завершення курсу лікування.
- Доклінічні дослідження для повної оцінки потенціалу впливу молнупіравіру на потомство батьків, які отримували лікування, не завершені.



ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Дози і тривалість лікування

- Препарат застосовують в дозі 800 мг (4 капсули 200 мг) перорально кожні 12 год упродовж 5 днів.
- Капсули слід приймати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини.
- Препарат можна приймати з їжею або без їжі.
- Порадьте пацієнту не припиняти курс лікування передчасно, навіть якщо він почувається краще. Завершення повного 5-денного курсу є важливим для зменшення ризику резистентності вірусу, яка може призвести до зниження ефективності препарату.

Коригування дози

- Ниркова недостатність: корекція дози не потрібна.
- Печінкова недостатність: корекція дози не потрібна.

4 капсули × 200 мг



двічі на день
(кожні 12 год)



ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТА ПЕРЕДОЗУВАННЯ

- Часті побічні ефекти: діарея, нудота, запаморочення, головний біль.
- Нечасті побічні ефекти: блювання, висип, кропив'янка.
- Можлива ембріофетальна токсичність. Тяжкі реакції гіперчутливості, зокрема анафілаксія, зустрічалися вкрай рідко.
- У випадку передозування молнупіравіру застосовують загальні підтримувальні заходи, включно з моніторингом життєвих функцій і спостереження за клінічним станом пацієнта.
- Специфічного антитоду в разі передозування молнупіравіру немає.



For detailed information, see WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>



Для детальної інформації див. «живі» настанови B003 із лікування COVID-19. <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>