

Molnupiravir STELLA 400 mg

1. Tên thuốc

Molnupiravir STELLA 400 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất: Molnupiravir 400 mg

4. Dạng bào chế

Viên nang cứng:

Viên nang cứng số 0, màu nang và thân nang màu trắng, màu nang in logo "M" màu đen, thân nang in "4482" màu đen, chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

5. Chỉ định

Điều trị COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình ở người trưởng thành không có biến chứng với xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2 và có ít nhất một yếu tố nguy cơ lâm bệnh tiến triển nặng (Xem mục 6. Cách dùng, liều dùng và mục 24. Đặc tính được lực học các thông tin về liều dùng và giới hạn của quần thể tham gia thử nghiệm lâm sàng).

6. Cách dùng, liều dùng

Lưu ý dùng

Người trưởng thành:

Lưu ý dùng: Uống 800 mg molnupiravir (2 viên) mỗi 12 giờ trong 5 ngày. Đỗ an toàn và hiệu quả của molnupiravir khi sử dụng trong khoảng thời gian dài hơn 5 ngày chưa được xác định (Xem mục 14. Đặc tính được lực học).

Nên uống molnupiravir sớm nhất có thể sau khi được chẩn đoán mắc COVID-19 và trong vòng 5 ngày kể từ khi bắt đầu khởi phát triệu chứng (Xem mục 14. Đặc tính được lực học).

Quyền lợi và rủi ro:

Nếu quên một liều molnupiravir trong vòng 10 giờ so với thời điểm cần sử dụng thuốc, bệnh nhân nên uống ngay khi có thể và tiếp tục uống thuốc theo chế độ liều thường.

Nếu quên một liều quá 10 giờ, bệnh nhân không nên uống lại liều đã quên mà cần uống liều kế tiếp theo lịch trình. Không dùng gấp đôi liều để bù lại liều đã quên.

Giới hạn sử dụng

Không được sử dụng molnupiravir quá 5 ngày liên tiếp.

Không được sử dụng molnupiravir để phòng trước hay sau phơi nhiễm.

Không sử dụng để điều trị khỏi đầu cho bệnh nhân cần nhập viện do COVID-19. Do chưa già nhận lợi ích của molnupiravir khi khởi đầu sử dụng ở đối tượng bệnh nhân này. Các bệnh nhân đã được sử dụng molnupiravir trước khi nhập viện có thể tiếp tục sử dụng thuốc cho dù liều trình điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân cao tuổi (Xem mục 15. Đặc tính được lực học).

Người bị suy thận

Không cần điều chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân suy thận (Xem mục 15. Đặc tính được lực học).

Người bị suy gan

Không cần điều chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân suy gan (Xem mục 15. Đặc tính được lực học).

Trẻ em

Đỗ an toàn và hiệu quả của molnupiravir ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này. Khuyến cáo không nên sử dụng thuốc cho đối tượng này.

Cách dùng

Đóng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Nên uống nguyên viên thuốc với đủ lượng nước (ví dụ: 1 cốc nước). Không mở, nghiền hoặc nai nén viên thuốc.

7. Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với molnupiravir hay bất kỳ thành phần nào của thuốc (Xem mục 3. Thành phần công thức thuốc).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh báo

Đỗ an toàn và hiệu quả của molnupiravir còn hạn chế. Các phản ứng có hại nghiêm trọng và không mong muốn có thể xảy ra khi sử dụng molnupiravir chưa được ghi nhận.

Độc tính đối với phôi và thai

Dựa trên những phát hiện từ các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, molnupiravir có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Không sẵn có dữ liệu trên người về việc sử dụng molnupiravir ở phụ nữ mang thai để đánh giá nguy cơ dị胎, bẩm sinh nghiêm trọng, sẩy thai hoặc hậu quả bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi; do đó molnupiravir không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Cần tư vấn cho những người đang độ tuổi sinh đẻ về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi và cần sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp, thống nhất và hiệu quả (nếu có thể) trong khi điều trị với molnupiravir và trong 4 ngày sau liều cuối cùng (Xem mục 6. phân Đối tượng đặc biệt, mục 9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú và mục 14. Đặc tính được lực học).

Nếu có chỉ định lâm sàng sử dụng molnupiravir, cần đánh giá liệu bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản có khả năng mang thai hay không trước khi bắt đầu điều trị. Không cần xác nhận tình trạng mang thai ở những bệnh nhân đã thiết sản kính viêm, đang đặt vòng hoiguy có tránh thai, hoặc những người không thể mang thai. Đối với tất cả các bệnh nhân khác, đánh giá xem bệnh nhân có mang thai hay không dựa trên ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt cuối ở những người có chu kỳ kinh nguyệt đều đặn, đang sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp, thống nhất và hiệu quả hay đã thử thai âm tính. Nên thử thai nếu bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt không đều, không chắc chắn về ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt cuối cùng hoặc không sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp, hiệu quả.

Độc tính đối với xương và sụn

Không được sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi vì thuốc có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của xương và sụn. Đặc tính trên xương và sụn đã được quan sát thấy ở chuột sau khi sử dụng liều nhắc lại (Xem mục 15 phần Dữ liệu an toàn lâm sàng). Đỗ an toàn và hiệu quả của molnupiravir chưa được xác định ở quần thể bệnh nhân nhỏ (Xem mục 6. Cách dùng, liều dùng).

Thận trọng

Khí sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Trước khi bắt đầu điều trị bằng molnupiravir, cần đánh giá bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản có mang thai hay không, nếu thuốc được chỉ định lâm sàng (Xem mục 8 phân Cảnh báo).

Tư vấn cho những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp và hiệu quả, có thể áp dụng trong thời gian điều trị và trong 4 ngày sau liều molnupiravir cuối cùng (Xem mục 8 phân Cảnh báo).

Khí sử dụng thuốc cho nam giới trong độ tuổi sinh sản

Chưa xác định được molnupiravir có ảnh hưởng đến sinh trung hay không. Mặc dù nguy cơ được cho là thấp, các nghiên cứu trên động vật đánh giá đây là khả năng ảnh hưởng của molnupiravir đến con cái động vật giống như sử dụng molnupiravir vẫn chưa hoàn thành. Cần tư vấn cho nam giới hoạt động tình dục với phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng một biện pháp tránh thai phù hợp và hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất 3 tháng sau liều molnupiravir cuối cùng.

Nguy cơ ảnh hưởng đến sinh sản sau 3 tháng kể từ liều molnupiravir cuối cùng chưa được xác định. Các nghiên cứu tim hiểu nguy cơ này đang được thực hiện.

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi liều (2 viên), và cơ bản được xem như "không chứa natri".

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng molnupiravir ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu

và có một hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ được xác định trước, bao gồm: 60 tuổi trở lên, tiểu đường, béo phì ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng chưa được kiểm soát xin phòng SARS-CoV-2 và những người đã được xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 với các triệu chứng khởi phát trong vòng 5 ngày. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1 : 1 để nhận 800 mg molnupiravir hoặc giả được, uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày.

Về cơ bản, ở tất cả các bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa, độ tuổi trung bình là 43 tuổi (phạm vi: từ 18 đến 90 tuổi); 17% bệnh nhân trên 60 tuổi và 3% từ 75 tuổi trở lên; 49% bệnh nhân là nam giới; 57% là người da trắng, 5% da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 3% châu Á, 50% gốc Tây Ban Nha hoặc Mỹ La-tinh. Phân tích các bệnh nhân nhằm đánh giá tham gia từ các địa điểm ở Châu Mỹ La-tinh (46%) và Châu Âu (33%); 12% đăng ký ở Châu Phi, 6% đăng ký ở Bắc Mỹ và 3% đăng ký ở Châu Á. Bốn mươi tám phần trăm bệnh nhân được dùng molnupiravir hoặc giả được trong vòng 3 ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng của COVID-19. Các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất là béo phì (74%), trên 60 tuổi (17%) và tiểu đường (16%). Trong số 792 bệnh nhân (55% tổng bệnh nhân nghiên cứu) được chọn ngẫu nhiên, kết quả xác định chung về thế SARS-CoV-2 ban đầu, 58% nhiễm Delta (chủ yếu B.1.617.2 và AV), 20% nhiễm Mu (B.1.621), 11% nhiễm Gamma (P.1), và phần còn lại bị nhiễm các biến thể/chủng khác. Nhìn chung, các đặc điểm nhân khẩu học và tình trạng bệnh được phân bố cân đối giữa các nhóm điều trị.

Bảng 2 cung cấp kết quả của điều kết thúc chính (ý là phần trăm bệnh nhân nhập viện hoặc tử vong trong vòng 29 ngày do bất kỳ nguyên nhân nào). Kết quả về hiệu quả dựa trên nhóm người trưởng thành chưa được kiểm soát xin phòng từ 18 tuổi trở lên và có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được xác định trước đối với sự tiến triển của bệnh: trên 60 tuổi, tiểu đường, béo phì ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. Độ liệu trên một số phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành tình trạng nhiễm COVID-19 nghiêm trọng theo định nghĩa của CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>) chưa có sẵn.

Bảng 2. Kết quả về hiệu quả ở người lớn nhiễm COVID-19 không nhập viện

Molnupiravir (N = 792) n (%)	Giả được (N = 699) n (%)	Chênh lệch nguy cơ (%) (95% CI)
Tất cả các nguyên nhân dẫn đến nhập viện để điều trị tích cực ≥ 24 giờ hoặc tử vong trong 29 ngày		
48 (5,8%)	68 (9,7%)	-3,0% (-5,9%; -0,1%)
Tất cả các nguyên nhân dẫn đến tử vong trong 29 ngày		
1 (0,1%)	9 (1,3%)	

* Các kết quả hiệu quả chính dựa trên phân tích giữa kỳ theo kế hoạch của 792 bệnh nhân. Tỷ phân tích giữa kỳ, 7,3% bệnh nhân dùng molnupiravir phải nhập viện hoặc tử vong trong 29 ngày (28/385), so với 14,1% bệnh nhân được giả được (53/377). Chênh lệch nở rộ điều chỉnh là -6,8% với 95% CI là (-11,3%; -2,4%) và 2-sided p-value = 0,024.

Mức giảm nguy cơ tương đối điều chỉnh của molnupiravir so với giả được cho tất cả các bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên là 30% (CI 95%: 1%, 51%).

Các phân tích được điều chỉnh bởi yếu tố phân tầng theo thời gian khởi phát triệu chứng COVID-19 (x 3 ngày so với > 3 [4; 5] ngày).

Hình 1. Kết quả hiệu quả trên các phân nhóm ở người lớn không nhập viện với COVID-19 - Tất cả các bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên

	Sự khác nhau (%)	# Số trường hợp/ Tổng số bệnh nhân		Chênh lệch tỷ lệ (%) (95% CI)
		Molnupiravir	Placebo	
Thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên				
≤ 3 ngày	++	29/339	28/335	-1,0 (-5,2; 3,2)
> 3 ngày	++	23/370	40/364	-4,8 (-9,0; -0,7)
Tuổi				
≤ 60 tuổi	++	38/581	52/572	-3,0 (-6,1; 0,0)
> 60 tuổi	++	12/118	16/127	-2,4 (-10,6; 5,8)
Giới tính				
Nam	++	32/230	41/235	-1,9 (-6,5; 2,8)
Nữ	++	16/370	27/344	-3,6 (-7,4; -0,2)
Béo phì (BMI ≥ 30)				
Có	++	29/535	46/507	-3,7 (-6,9; -0,5)
Không	++	19/174	22/192	-0,5 (-7,1; 6,2)
Điều thảo dược				
Có	++	17/107	17/117	1,4 (-8,2; 11,3)
Không	++	31/602	51/582	-3,6 (-6,6; -0,7)
Mức độ COVID ban đầu				
Nhẹ	++	19/395	27/376	-2,4 (-5,9; 1,0)
Vừa	++	29/311	40/321	-3,1 (-8,1; 1,8)
Đóng phô biến nhất				
2D (Gamma)	++	0/37	9/47	-10,1 (-32,6; -8,0)
2L, 2L, 2L (Delta)	++	18/297	22/221	-2,4 (-7,6; 2,9)
2LH (Mu)	++	6/5	13/62	-7,9 (-18,5; 2,6)
Khác	++	5/47	7/38	-7,8 (-24,4; 7,4)
Tình trạng kháng thể nền				
Đường tình	++	5/126	2/146	2,3 (-3,7; 7,1)
Ám tình	++	39/542	64/520	-5,2 (-8,8; -1,6)

-30 -20 -10 0 10
Molnupiravir – Favor – Placebo

Khoảng tin cậy rộng ứng dụng dựa trên phương pháp Miettinen & Nurminen.

Dẫn số dự định điều trị là dẫn số phân tích hiệu quả.

Các mẫu huyết thanh ban đầu được đánh giá bằng xét nghiệm Roche Elecsys anti-N để kiểm tra sự hiện diện của các kháng thể (IgM, IgG và IgA), chống lại protein nucleocapsid của SARS-CoV-2.

Các phân tích trong các phân tích nhóm nhỏ này được xem như tham khảo.

Quần thể bệnh nhân nhỏ

Chưa có dữ liệu đầy đủ (Xem mục 6. Cách dùng, liều dùng để có thêm thông tin về sử dụng ở trẻ em).

15. Đặc tính được động học

Molnupiravir là một tiền chất 5'-isobutyrate, được thủy phân thành NHC trước khi hấp thu vào hệ tuần hoàn. Đặc tính được động học của NHC trên bệnh nhân khỏe mạnh

không sẵn có, phụ nữ mang thai mắc COVID-19 có nguy cơ tiến triển COVID-19 nặng có thể được cảnh báo sử dụng molnupiravir sau khi được thông tin đầy đủ về nguy cơ, đặc biệt ở bệnh nhân trong thai kỳ đã qua giai đoạn hình thành phôi (trên 10 tuần tuổi). Trong trường hợp này, bác sĩ điều trị cần ghi chép trao đổi về nguy cơ và lợi ích và đảm bảo bệnh nhân đồng ý với lựa chọn điều trị này.

Phụ nữ che con bú

Không có dữ liệu về sự có mặt của molnupiravir hoặc các chất chuyển hóa của thuốc, N-hydroxycytidine (NHC) trong sữa mẹ. NHC được phát hiện trong huyết tương của chuột con bú mẹ sử dụng molnupiravir (xem mục Dữ liệu dưới đây). Chưa xác định được liệu chuột con bú mẹ hay có ảnh hưởng đến khả năng tạo sữa của mẹ hay không. Trên cơ sở khả năng gấp các phản ứng có hại ở trẻ nhỏ khi sử dụng molnupiravir, không khuyến cáo cho con bú trong thời gian điều trị với molnupiravir và trong vòng 4 ngày sau khi sử dụng liệu thuốc cuối cùng. Phụ nữ đang cho con bú có thể xem xét việc ngừng cho con bú và có thể cần nhắc việc hút và vắt bỏ sữa mẹ trong quá trình sử dụng thuốc và trong vòng 4 ngày sau khi sử dụng liệu thuốc molnupiravir cuối cùng.

Dữ liệu

Khi molnupiravir được sử dụng cho chuột đang cho con bú với liều ≥ 250 mg/kg/ngày trong nghiên cứu phát triển trước và sau khi sinh, chất chuyển hóa NHC đã được phát hiện trong huyết tương của chuột con đang bú mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, khả năng giao phối hoặc sự phát triển phôi sớm khi molnupiravir được sử dụng cho chuột cống cái hoặc chuột công đực ở mức phơi nhiễm NHC tương ứng khoảng 2 và 6 lần so với mức phơi nhiễm NHC ở người với liều khuyến cáo cho người (RHD: Recommended Human Dose).

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có dữ thông tin về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Hiện chưa có tương tác thuốc được xác định dựa trên dữ liệu hạn chế hiện có. Các nghiên cứu tương tác thuốc với molnupiravir trên lâm sàng chưa được thực hiện. Molnupiravir bị thủy phân thành NHC trước khi được hấp thu vào hệ tuần hoàn. Sự hấp thu NHC và chất chuyển hóa NHC-TP được thực hiện qua trung gian của cùng các con đường liên quan đến chuyển hóa pyrimidine nội sinh. NHC không phải là chất nền của enzym chuyển hóa cơ bản thuốc chính hoặc chất vận chuyển chính. Do đó, molnupiravir hay NHC ít có khả năng tương tác với thuốc sử dụng đồng thời.

Tương kỵ của thuốc

Đo không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy trong nghiên cứu lâm sàng của molnupiravir được trình bày trong Bảng 1. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng này không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế. Các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến molnupiravir có thể trở nên rõ ràng khi sử dụng rộng rãi hơn.

Nhìn chung, hơn 900 bệnh nhân đã được uống molnupiravir 800 mg x 2 lần/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng. Đánh giá tính an toàn của molnupiravir chủ yếu dựa trên phân tích từ các bệnh nhân không nhập viện mắc COVID-19 được theo dõi đến ngày 29 trong nghiên cứu Giải đoạn 3 (MOVe-OUT) (xem mục 14 phần An toàn và hiệu quả lâm sàng).

Độ an toàn của molnupiravir được đánh giá dựa trên phân tích của thử nghiệm mù dối Giải đoạn 3 (MOVe-OUT), trong đó 1411 bệnh nhân không nhập viện mắc COVID-19 được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng molnupiravir (N = 710) hoặc giả dược (N = 701) tối đa đến 5 ngày. Các biến cố bất lợi được báo cáo khi các bệnh nhân tham gia nghiên cứu hoặc trong vòng 14 ngày sau khi hoàn thành vòng nghiên cứu.

Việc ngưng nghiên cứu do một biến cố bất lợi xảy ra ở 1% bệnh nhân dùng molnupiravir và 3% bệnh nhân dùng giả dược. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 7% bệnh nhân dùng molnupiravir và 10% dùng giả dược; các biến cố bất lợi nghiêm trọng nhất có liên quan đến COVID-19. Các biến cố bất lợi dẫn đến tử vong xảy ra ở 2 bệnh nhân (< 1%) dùng molnupiravir và 12 bệnh nhân (2%) dùng giả dược.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở nhóm điều trị bằng molnupiravir trong MOVe-OUT được trình bày trong Bảng 1, tất cả đều ở Cấp độ 1 (mild) hoặc Cấp độ 2 (virus).

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn xảy ra ≥ 1% bệnh nhân dùng molnupiravir trong MOVe-OUT*

	Molnupiravir [N = 710]	Placebo [N = 701]
Tiêu chảy	2%	2%
Buồn nôn	1%	1%
Chóng mặt	1%	1%

* Tần suất của các tác dụng không mong muốn dựa trên tất cả các biến cố bất lợi được nghiên cứu viên cho là liên quan đến nghiên cứu.

Các bất thường trong xét nghiệm

Các bất thường Cấp độ 3 và 4 được lựa chọn trong xét nghiệm về hóa học (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinin và lipase) và huyết học (hemoglobin, tiểu cầu và bạch cầu) xảy ra với tỷ lệ ≤ 2% và tương tự tỷ lệ giữa các nhóm nghiên cứu trong MOVe-OUT.

13. Quá liều và cách xử trí

Chưa có trường hợp được ghi nhận sử dụng quá liều molnupiravir trên người. Nếu sử dụng thuốc quá liều cần xử trí bằng các biện pháp hỗ trợ chung, bao gồm theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thím phản ứng không mang lại hiệu quả trong việc đảo thải NHC.

14. Đặc tính di truyền

Nhóm được lý: Thuốc kháng vi rút tác động toàn thân, kháng vi rút trực tiếp. Mã ATC: C08A. Chưa được phân loại.

Cơ chế hoạt động

Molnupiravir là tiền thuốc được chuyển hóa thành chất tương tự ribonucleoside N-hydroxycytidine (NHC). NHC phân bố vào các mô và được phosphoryl hóa thành dạng ribonucleoside triphosphate (NHC-TP) có hoạt tính được lực. NHC-TP hoạt động theo cơ chế gây lỗi hàng loạt cho vi rút. NHC-TP gắn vào ARN của vi rút, dẫn đến ức chế quá trình sao chép.

Hoạt tính kháng vi rút

Trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào, NHC có hoạt tính chống lại SARS-CoV-2 với nồng độ hiệu quả 50% (EC₅₀) trong khoảng 0,67 đến 2,66 µM trên tế bào A549 và với nồng độ trong khoảng 0,32 đến 2,03 µM trên tế bào Vero E6. NHC có hoạt tính tương tự trên các biến thể SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) và B.1.617.2 (Delta) với các giá trị EC₅₀ tương ứng lần lượt là: 1,59, 1,77, 1,32 và 1,68 µM. Không quan sát thấy ảnh hưởng của NHC trên hoạt tính kháng vi rút in vitro chống lại SARS-CoV-2 khi thử nghiệm kết hợp NHC với abacavir, entecavir, hydroxychloroquine, lamivudine, neflavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, hay tenofovir.

Tác dụng được lực học

Mỗi liên quan giữa NHC và NHC-TP nội bào với hiệu quả kháng vi rút chưa được đánh giá trên lâm sàng.

Kháng thuốc

Không có sự thay thế acid amin trong SARS-CoV-2 liên quan đến kháng NHC được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng giải đoạn 2 dành cho khả năng điều trị COVID-19 của molnupiravir. Các nghiên cứu đánh giá khả năng chọn lọc với NHC của SARS-CoV-2 trong nuôi cấy tế bào chưa được hoàn thành.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Dữ liệu lâm sàng này dựa trên dữ liệu từ 1433 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong thử nghiệm MOVe-OUT giải đoạn 3 (NCT04575597). Đây là một nghiên cứu lâm sàng mù dối, có đối chứng giả dược, ngẫu nhiên nghiên cứu khả năng điều trị của molnupiravir trên các bệnh nhân không nhập viện mắc COVID-19 nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển nặng hoặc nhập viện.

Trung bình NHC (NCV)		
AUC _{0-Last} (ng·h/ml) ^a	C _{max} (ng/ml) ^a	C _{avg} (ng/ml) ^a
8260 (41,0)	2970 (16,6)	31,1 (12,4)

NCV: Hệ số biến thiên.

^aCác giá trị thu được từ phân tích được động học trên quần thể.

^bCác giá trị thu được từ một nghiên cứu giải đoạn 1 trên các bệnh nhân khỏe mạnh.

Hấp thu

Sau khi uống liều 800 mg, 2 lần/ngày, thời gian trung bình đạt nồng độ đỉnh của NHC (T_{max}) là 1,5 giờ.

Phản ứng và chuyển hóa

NHC không liên kết với protein huyết tương.

Thải trừ

Thời gian bán thải của NHC xấp xỉ 3,3 giờ. Không quá 3% liều được bài tiết dưới dạng NHC trong nước tiểu ở người khỏe mạnh.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt khác

Giới tính, chủng tộc, tuổi

Phân tích được động học ở các nhóm bệnh nhân cho thấy tuổi, giới tính, chủng tộc không ảnh hưởng có ý nghĩa trên đặc tính được động của NHC.

Bệnh nhân già

Molnupiravir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân già.

Suy thận

Thái tử qua thận không phải là con đường thải trừ chính của NHC. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận ở tất cả các mức độ suy thận. Trong một phân tích được động học, suy thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng có ý nghĩa trên đặc tính được động học của NHC. Đặc tính được động học của molnupiravir và NHC không được đánh giá ở bệnh nhân có độ lọc cầu thận eGFR < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân đang được thẩm phân máu (xem mục 6. Cách dùng, liều dùng).

Suy gan

Đặc tính được động học của molnupiravir và NHC chưa được đánh giá trên bệnh nhân suy gan. Độ liều cần làm giảm chỉ rõ ràng thái tử qua gan không phải là con đường thải trừ NHC chính, do đó suy gan hầu như không ảnh hưởng đến khả năng điều trị của NHC. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (xem mục 6. Cách dùng, liều dùng).

Dữ liệu an toàn trên lâm sàng

Độc tính chung

Độc tính lây xương có thể hồi phục, liên quan đến liều. Ảnh hưởng đến tất cả các động tể bào tạo mao được quan sát thấy ở chó với liều ≥ 17 mg/kg/ngày (giấp 0,4 lần mức phơi nhiễm NHC ở người ở liều khuyến cáo cho người (RHD)). Giảm nhẹ rõ bão máu ngoại vi và tiêu cầu sau 7 ngày điều trị bằng molnupiravir biến thành các thay đổi huyết học nghiêm trọng sau 14 ngày điều trị. Độc tính lây xương và độc tính huyết học đều không được ghi nhận thấy trong một nghiên cứu về độc tính kéo dài 1 tháng ở chuột lén đến 2000 mg/kg/ngày (giấp 19 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Nghiên cứu độc tính kéo dài 3 tháng ở chuột lén đến 500 mg/kg/ngày (giấp 4,2 và 7,8 lần mức phơi nhiễm NHC ở mức liều khuyến cáo cho người ở và nam), ở chó với liều trong 14 ngày lên đến 50 mg/kg/ngày (giấp 1,6 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người), hoặc trong một nghiên cứu độc tính kéo dài 1 tháng ở chuột với liều lên đến 2000 mg/kg/ngày (giấp 19 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Người trưởng thành không có sự tăng trưởng xương, do đó, các phát hiện về xương và sụn không có liên quan với người trưởng thành. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này đối với bệnh nhân chưa được biết rõ.

Ung thư

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của molnupiravir chưa được thực hiện.

Đột biến gen

Molnupiravir và NHC dương tính trong xét nghiệm đột biến ngược của vi khuẩn *in vitro* (xét nghiệm Ames) có và không có hoạt hóa chuyển hóa. Trong 2 mô hình gây đột biến riêng biệt dùng vật载体 nhằm (thử nghiệm gây đột biến gen Pig-a và thử nghiệm gây đột biến gen Blue-Blu^c (cii-Locus)) khảo nghiệm dùng vật载体 nhằm chuyển gen, molnupiravir không gây ra tỷ lệ đột biến tăng lên so với động vật đối chứng trước đây không được điều trị, và do đó không gây đột biến *in vivo*. Molnupiravir ẩn sinh với cảm ứng tổn thương nhiễm sắc thể trong xét nghiệm vi nhân *in vitro* (có và không có hoạt hóa chuyển hóa) và xét nghiệm vi nhân chuột công *in vivo*. Dựa trên toàn bộ dữ liệu về độc tính gen, molnupiravir được dự đoán có nguy cơ gây đột biến gen hoặc gây đột biến gen thấp khi sử dụng trên lâm sàng.

Tấn thương khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, khả năng giao phối hoặc phát triển sớm của phôi khi sử dụng molnupiravir ở chuột công cái hay chuột công đực lén likut ở mức độ phơi nhiễm NHC xấp xỉ gấp 2 đến 6 lần mức phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người (RHD).

Sự phát triển

Trong một nghiên cứu về sự phát triển thai (EFD: embryofetal development) ở chuột, molnupiravir được dung đường uống cho chuột mang thai ở liều 0, 100, 250, hoặc 500 mg/kg/ngày kể từ ngày mang thai (GDs) thứ 6 đến 17. Molnupiravir cũng được dung đường uống cho chuột mang thai với liều lượng lên đến 1000 mg/kg/ngày từ ngày mang thai thứ 6 đến 17 trong một nghiên cứu EFD sơ bộ. Độc tính phát triển bao gồm mất phát triển sau khi lâm tảo, di胎, thận và xương trực, và các biến thể xương sườn ở mức 1000 mg/kg/ngày (giấp 2,8 lần mức phơi nhiễm NHC ở người ở RHD) và giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và chậm quá trình hóa xương ở liều ≥ 500 mg/kg/ngày (giấp 2,9 lần mức phơi nhiễm NHC của người ở RHD). Không có độc tính đối với động vật mẹ bao gồm giảm tiêu thụ thức ăn và giảm trọng lượng cơ thể, dẫn đến việc cả hai động vật từ trọng sụn ở liều 1000 mg/kg/ngày và giảm sự tăng trọng lượng cơ thể ở liều 500 mg/kg/ngày.

Trong một nghiên cứu sự phát triển thai (EFD) ở thỏ, thỏ mẹ được cho uống molnupiravir liều 0, 125, 400 và 750 mg/kg/ngày từ ngày thai thứ 7 đến 19. Độc tính trên sự phát triển chỉ là giảm trọng lượng thai nhi ở liều 750 mg/kg/ngày (giấp 18 lần nồng độ phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người). Không có độc tính trên sự phát triển xuất hiện ở liều 400 mg/kg/ngày (giấp 7 lần nồng độ phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người). Độc tính trên thỏ mẹ bao gồm giảm tiêu thụ thức ăn, giảm sự tăng cân và sự phản ứng thường ở liều 750 mg/kg/ngày.

16. Quy cách đóng gói

Vỉ 10 viên; Hộp 1 vỉ

Vỉ 10 viên; Hộp 2 vỉ

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ẩm, tránh ánh nắng. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

08 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tứ Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thủ Đức, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

