

nguyên làm sáng giai đoạn 2 đánh giá khả năng điều trị COVID-19 của molnupiravir. Các nghiên cứu đánh giá tính kháng 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 giai đoạn 3 (NCT04575597). Đây là một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, 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.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối với các đối tượng tham gia đủ điều kiện là từ 18 tuổi trở lên 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 ≥ 30 kg/m²), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang được điều trị. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng, chưa được tiêm vắc xin phòng SARS-CoV-2 tiến triển. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng, chưa được tiêm vắc xin phòng SARS-CoV-2 ban đầu, 58% nhiễm Delta (chủng B.1.617.2 và AY), 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 điểm kết thúc chính (tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nhập viện hoặc tử vong trong vòng 29 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị) và các kết quả phụ khác. Kết quả về hiệu quả dựa trên nhóm người trưởng thành chưa được tiêm vắc xin phòng 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 ≥ 30 kg/m²), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. Dữ 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 CDC¹ chưa có sẵn.

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

Molnupiravir (N=709)	Giả dược (N=699)	Chênh lệch nguy cơ*
n (%)	n (%)	% (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 (6,8%)	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%)	

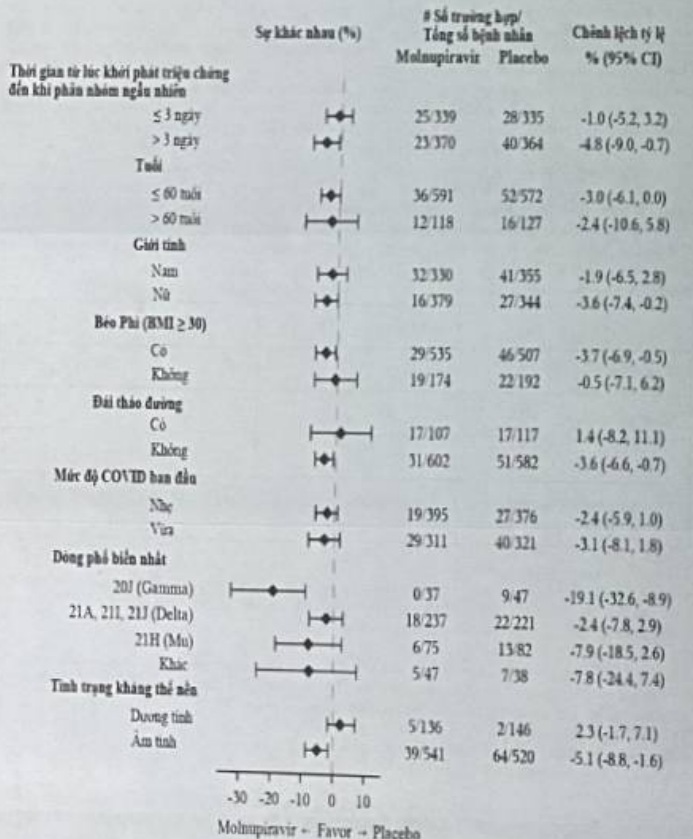
*Việc xác định hiệu quả chính dựa trên phân tích giữa kỳ theo kế hoạch của 762 bệnh nhân. Tại phân tích giữa kỳ, 7,3% bệnh nhân dùng molnupiravir phải nhập viện hoặc tử vong trong 29 ngày (28/385), so với 14,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (53/377). Chênh lệch rủi ro điều chỉnh là -6,8% với 95% CI là (-11,3%, -2,4%) và 2-sided p-value = 0,0024.

Mức giảm nguy cơ tương đối điều chỉnh của molnupiravir so với giả dược 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 (≤ 3 ngày so với > 3 [4,5] ngày).

(1) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

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



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

Dữ liệu dự định điều trị là dữ liệu 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 phát hiện trong các phân tích nhóm nhỏ này được xem như tham dò.

Quản lý bệnh nhân nhi

Chưa có dữ liệu đầy đủ (xem mục 4 phần Liều dùng, cách dùng để có thêm thông tin về sử dụng ở trẻ em).

13. 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 dược động học của NHC trên bệnh nhân khỏe mạnh và bệnh nhân mắc COVID-19 tương tự nhau. Các thông số dược động học của NHC ở trạng thái ổn định sau khi uống 800 mg molnupiravir mỗi 12 giờ được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Dược động học của NHC sau khi uống 800 mg molnupiravir mỗi 12 giờ

Trung bình NHC (%CV)		
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)*	C _{max} (ng/mL) †	C _{min} (ng/mL)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)

%CV: Hệ số biến thiên.
* Các giá trị thu được từ phân tích dược động học trên quần thể
† Các giá trị thu được từ một nghiên cứu giai 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.

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

Bệnh nhân nhi

Molnupiravir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân nhi.

Suy thận

Thải trừ 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 dược động học, suy thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng có ý nghĩa trên đặc tính dược động học của NHC. Đặc tính dược 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 4 phần Liều dùng, cách dùng).

Suy gan

Đặc tính dược động học của molnupiravir và NHC chưa được đánh giá trên bệnh nhân suy gan. Dữ liệu cận lâm sàng chỉ ra rằng thải trừ qua gan không phải là con đường thải trừ NHC chính, do đó suy gan hầu như không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm với NHC. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (Xem mục 4 phần Liều dùng, cách dùng).

14. DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính chung

Độc tính tùy xương có thể hồi phục, liên quan đến liều, ảnh hưởng đến tất cả các công tế bào tạo máu được quan sát thấy ở chó với liều ≥ 17 mg/kg/ngày (gấp 0,4 lần mức phơi nhiễm NHC người ở liều khuyến cáo cho người (RHD)). Giảm nhẹ tế bào máu ngoại vi và tiểu cầu sau 7 ngày điều trị bằng molnupiravir tiến triển thành các thay đổi huyết học nghiêm trọng hơn sau 14 ngày điều trị. Độc tính tùy 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 lên đến 2000 mg/kg/ngày (gấp 19 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người) và nghiên cứu độc tính kéo dài 3 tháng ở chuột với liều lên đến 1000 mg/kg/ngày (9,3 và 15 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người tương ứng trên nữ và nam).

Độc tính trên xương và sụn, bao gồm sự gia tăng độ dày của sụn tiếp hợp tăng trưởng và sụn đầu xương cùng với sự giảm của xương xốp đã được quan sát thấy ở xương đùi và xương chày của chuột đang phát triển nhanh chóng trong một nghiên cứu độc tính trong 3 tháng ở liều ≥ 500 mg/kg/ngày (5,4 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Không có độc tính đối với xương hoặc sụn trong một nghiên cứu về độc tính kéo dài 1 tháng ở chuột đang phát triển nhanh chóng lên đến 500 mg/kg/ngày (gấp 4,2 và 7,8 lần mức phơi nhiễm NHC ở mức liều khuyến cáo cho người ở nữ và nam), ở chó với liều trong 14 ngày lên đến 50 mg/kg/ngày (gấp 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 (gấp 19 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Người trưởng thành không còn sụn tăng trưởng trong 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 nhi 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 gen riêng biệt trên động vật gặm nhấm (thử nghiệm gây đột biến gen Pig-a và thử nghiệm gây đột biến gen Big Blue® (cII Locus)). Khảo nghiệm động vật gặm nhấm 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 âm tính 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 độc tính gen hoặc gây đột biến gen thấp khi sử dụng trên lâm sàng.

Tổn 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 lần lượt ở mức độ phơi nhiễm NHC xấp xỉ gấp 2 đến 6 lần mức độ phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người (RHD).

Sự phát triển

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai (EFD: embryofoetal development) ở chuột, molnupiravir được dùng 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 dùng 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 về chuột mang thai với liều lượng lên đến 1000 mg/kg/ngày từ ngày mang thai thứ 6 đến 17 trong một nghiên cứu về chuột mang thai với liều lượng lên đến 1000 mg/kg/ngày (gấp 8 lần mức phơi nhiễm NHC ở người ở RHD) và giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và chậm quá trình hòa xương ở liều ≥ 500 mg/kg/ngày (gấp 2,9 lần mức phơi nhiễm NHC của người ở RHD). Không có độc tính phát triển ở mức liều 250 mg/kg/ngày (gấp 0,8 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Độc tính đối với động vật mẹ bao gồm giảm tiêu thụ thức ăn và giảm trọng lượng cơ thể, dẫn đến việc cá thể động vật tử vong sớm 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 phôi 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 (gấp 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 (gấp 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 ra phân bất thường ở liều 750 mg/kg/ngày.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi A/Al. Hộp 01 vi x 10 viên nang cứng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Vi A/Al. Hộp 02 vi x 10 viên nang cứng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Vi A/Al. Hộp 03 vi x 10 viên nang cứng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

17. HẠN DÙNG

6 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.



TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT
Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON
Địa chỉ: Số 43, Đường số 8, KCN Việt Nam
thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam
Điện thoại: 02743 769 606 Fax: 02743 769 606
Email: boston@bostonpharma.com.vn

