



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nang cứng
MOLNU DAVI 200

Viên nang cứng
MOLNU DAVI 400

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng **MOLNU DAVI 200** chứa:

Thành phần được chất:

Molnupiravir 200 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M101, crospovidon, HPC-L, magnesi stearat, nang vàng-vàng số 2.

Mỗi viên nang cứng **MOLNU DAVI 400** chứa:

Thành phần được chất:

Molnupiravir 400 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M101, crospovidon, HPC-L, magnesi stearat, nang xanh dương-trắng số 0.

2. DẠNG BẢO CHẾ

MOLNU DAVI 200: Viên nang cứng số 2, màu vàng-vàng, bên trong có chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

MOLNU DAVI 400: Viên nang cứng số 0, màu xanh dương-trắng, bên trong có chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình ở người trưởng thành dương tính với xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2 và có ít nhất một yếu tố nguy cơ làm bệnh tiến triển nặng (Xem mục 4 phần *Cách dùng, Liều dùng* và mục 12 *Đặc tính được lực học* các thông tin về liều dùng và giới hạn của quần thể tham gia thử nghiệm lâm sàng).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người trưởng thành:

- Liều khuyến cáo: Uống 800 mg molnupiravir (4 viên molnupiravir 200 mg hoặc 2 viên molnupiravir 400 mg) mỗi 12 giờ trong 5 ngày.
- Độ an toàn và hiệu quả của molnupiravir khi sử dụng trong khoảng thời gian dài hơn 5 ngày chưa được xác định (Xem mục 12 phần *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 12 phần *Đặc tính được lực học*).

Quên uống thuốc:

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 thông 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 dự phòng trước hay sau phơi nhiễm.
- Không sử dụng để điều trị khởi đầu cho bệnh nhân cần nhập viện do COVID-19. Do chưa ghi 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 đủ liệu trình điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân cao tuổi (Xem mục 13 Phần Đặc tính dược động học).

Người bị suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân suy thận (Xem mục 13 Phần Đặc tính dược động học).

Người bị suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân suy gan (Xem mục 13 Phần Đặc tính dược động học).

Trẻ em

Độ 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

Dùng 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 nhai viên thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với molnupiravir hay bất kỳ thành phần nào của thuốc. (Xem mục 1 phần thành phần)

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Dữ liệu lâm sàng 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 bào thai 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 tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy 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 4 Phần Sử dụng thuốc trong các đối tượng đặc biệt, mục 7 Phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú, mục 12 Phần Đặc tính dược 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 triệt sản vĩnh viễn, đang đặt vòng hoặc cấy que 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. Độc tính trên xương và sụn đã được quan sát thấy ở chuột sau khi sử dụng liều nhắc lại (Xem mục 14 Phần *Dữ liệu tiền lâm sàng*). Độ an toàn và hiệu quả của molnupiravir chưa được xác định ở quần thể bệnh nhân nhi (Xem mục 4 Phần *Cách dùng và liều dùng*).

Thân trọng

Khi 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 6 Phần *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 6 Phần *Cảnh báo*).

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

Chưa xác định được molnupiravir có ảnh hưởng đến tinh trùng hay không. Mặc dù nguy cơ được cho là thấp, các nghiên cứu trên động vật đánh giá đầy đủ khả năng ảnh hưởng của molnupiravir đến con của động vật giống đực 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 cũng chưa được xác định. Các nghiên cứu tìm hiểu nguy cơ này đang được thực hiện.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng molnupiravir ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản. (Xem mục 12 phần *Đặc tính dược lực học phần dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Không được sử dụng cho phụ nữ mang thai. **Phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và trong 4 ngày sau liều molnupiravir cuối cùng.**

Khi các biện pháp điều trị kháng virus khác không sẵn có, phụ nữ mang thai mắc COVID-19 có nguy cơ tiến triển COVID-19 nặng có thể được cân nhắc 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 cho con bú

Không có dữ liệu về sự có mặt của molnupiravir hoặc các chất chuyển hóa của thuốc. N-hydroxycytidin (NHC) trong sữa mẹ. NHC được phát hiện trong huyết tương của chuột con đang bú mẹ sử dụng molnupiravir (xem mục *Dữ liệu dưới đây*). Chưa xác định được liệu molnupiravir có ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ hay có ảnh hưởng đến khả năng tạo sữa của mẹ hay không. Trên cơ sở khả năng gặp các phản ứng có hại ở trẻ nhỏ khi sử dụng molnupiravir, không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị với molnupiravir và trong vòng 4 ngày sau khi sử dụng

liều thuốc cuối cùng. Phụ nữ đang cho con bú có thể xem xét việc ngừng cho con bú và có thể cân nhắc việc hút và vắt bỏ sữa mẹ trong quá trình sử dụng thuốc và trong vòng 4 ngày sau khi sử dụng liều 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 cống 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).

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

9. 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 pyrimidin nội sinh. NHC không phải là chất nền của enzyme 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

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

10. 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 Giai đoạn 3 (MOVE-OUT) (Xem mục 12. *Được lực học, phần An toàn và hiệu quả lâm sàng*)

Độ an toàn của molnupiravir được đánh giá dựa trên phân tích của thử nghiệm mù đôi Giai 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 đang tham gia nghiên cứu hoặc trong vòng 14 ngày sau khi hoàn thành/ngừng nghiên cứu.

Việc ngừng 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 (nhẹ) hoặc Cấp độ 2 (vừa).

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn xảy ra $\geq 1\%$ 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 (alanin aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinin và lipase) và huyết học (hemoglobin, tiểu cầu và bạch cầu) đều xảy ra với tỷ lệ $\leq 2\%$ và tương tự tỷ lệ giữa các nhóm nghiên cứu trong MOVE-OUT.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. 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.

Thăm phân máu không mang lại hiệu quả trong việc đào thải NHC (N-hydroxycytidin).

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus tác dụng toàn thân, kháng virus trực tiếp.

Mã ATC: chưa được phân loại

Cơ chế hoạt động:

Molnupiravir là tiền thuốc được chuyển hóa thành chất tương tự ribonucleosid N-hydroxycytidin (NHC). NHC phân bố vào các mô và được phosphoryl hóa thành dạng ribonucleosid triphosphat (NHC-TP) có hoạt tính dược lý. NHC-TP hoạt động theo cơ chế gây lỗi hàng loạt cho virus. NHC-TP gắn vào ARN của virus bằng enzym ARN polymerase và gây lỗi trong hệ gen của virus dẫn đến ức chế quá trình sao chép.

Hoạt tính kháng virus

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 A-549 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 virus *in-vitro* chống lại SARS-CoV-2 khi thử nghiệm kết hợp NHC với abacavir, emtricitabin, hydroxycloquim, lamivudin, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, hay tenofovir.

Tác dụng dược lực học

Mối liên quan giữa NHC và NHC-TP nội bào với hiệu quả kháng virus 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 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 được, 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 đủ 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 ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 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 tiêm vaccine 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 Latinh. Phần lớn các bệnh nhân đăng ký tham gia từ các địa điểm ở Châu Mỹ Latinh (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) có kết quả xác định chủng/biến thể 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.

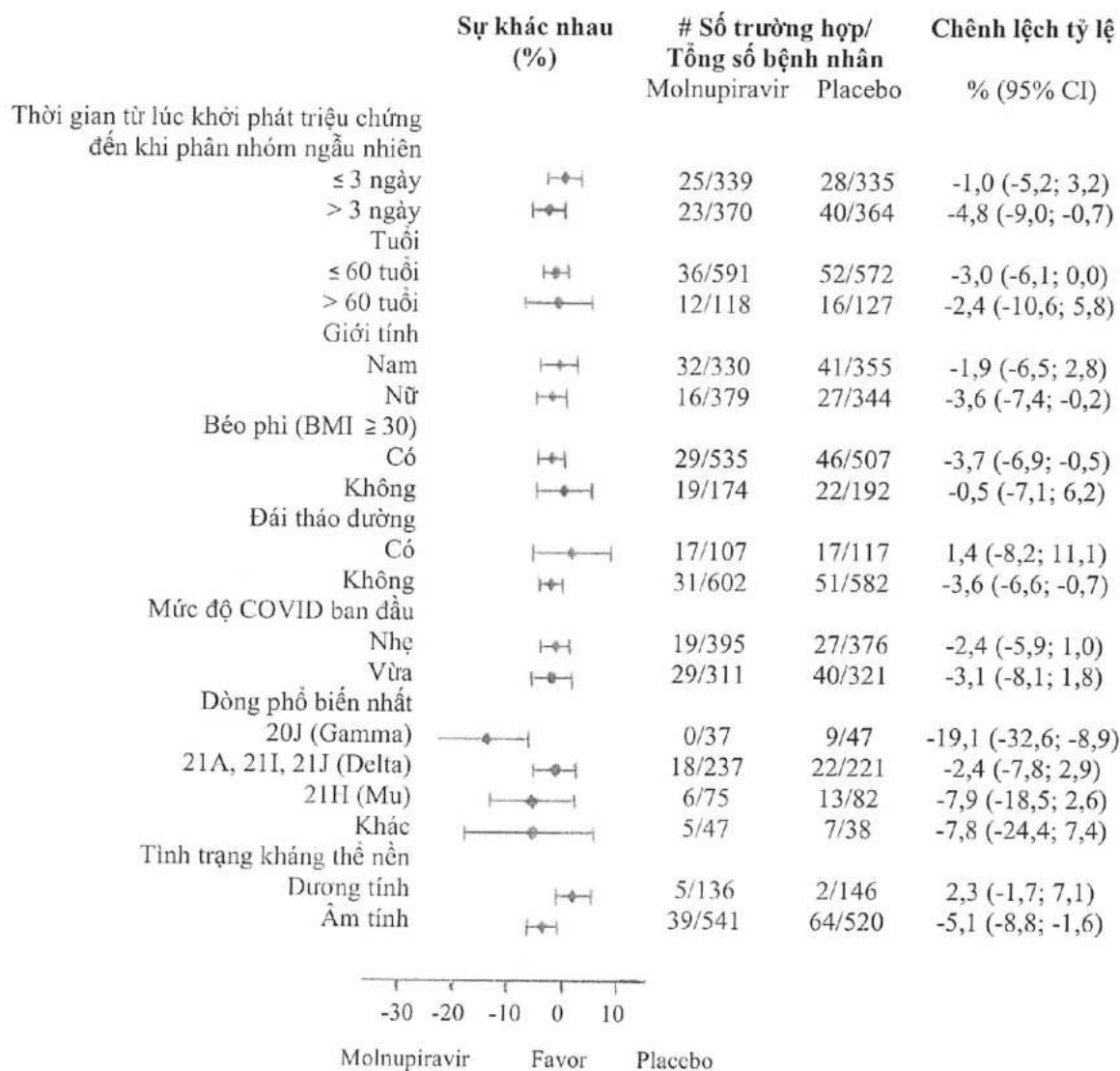
Bảng 2 cung cấp kết quả của điểm kết thúc chính (tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nhập viện hoặc tử vong trong vòng 29 ngày do bất kỳ nguyên nhân nào). Kết quả về hiệu quả dựa trên nhóm người trưởng thành chưa được tiêm vaccine phòng đủ 18 tuổi trở lên và có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được xác định trước đối với sự tiến triển của bệnh: trên 60 tuổi, tiểu đường, béo phì ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. 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 được (N=699)	Chênh lệch nguy cơ % (95%CI)
n (%)	n (%)	
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 được (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 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-9 (≤ 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.

Dân số dự định điều trị là dân 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 phát hiện trong các phân tích nhóm nhỏ này được xem như thăm dò.

Quản thể 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 DƯỢC 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 _{0-12 giờ} (ng×giờ/mL)*	C _{max} (ng/mL) [†]	C _{12 giờ} (ng/mL)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)
%CV: Hệ số biến thiên.		
*Giá trị thu được từ phân tích PK dân số.		
†Giá trị thu được từ nghiên cứu Giai đoạn 1 ở các đối tượng 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 học 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 tủy xương có thể hồi phục, liên quan đến liều, ảnh hưởng đến tất cả các dòng 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 tủy 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 cống *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 cống cái hay chuột cống 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: embryofetal 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 EFD sơ bộ. Độc tính phát triển bao gồm mất phôi sau khi làm tổ, dị tật mất, thận và xương trục, và các biến thể xương sườn ở mức 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 hóa 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 người 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

MOLNU DAVI 200: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

Hộp 4 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

MOLNU DAVI 400: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

Hộp 4 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA

THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 12 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

17. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ (DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

18. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

