

# Molnupiravir STELLA 400 mg

- Tên thuốc**  
Molnupiravir STELLA 400 mg
- 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
- Thành phần công thức thuốc**  
Thành phần hoạt chất: Molnupiravir 400 mg  
Thành phần tá dược: Crospovidone K30, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate.
- Dạng bào chế**  
Viên nang cứng.  
Viên nang cứng số 0, đầu nang và thân nang màu trắng, đầu nang in logo "M" màu đen, thân nang in "4482" màu đen, chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.
- 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 6. Cách dùng, liều dùng và mục 14. Đặc tính dược lực học các thông tin về liều dùng và giới hạn của quần thể tham gia thử nghiệm lâm sàng).
- Cách dùng, liều dùng**  
**Liều dùng**  
**Người trưởng thành:**  
Liều khuyến cáo: Uống 800 mg molnupiravir (2 viên) 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 14. Đặc tính dược 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 dược lực học).  
**Quần 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 liều trình điều trị.  
**Đối tượng đặc biệt:**  
**Người cao tuổi**  
Không cần hiệu chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân cao tuổi (Xem mục 15. Đặc tính dược động học).  
**Người bị suy thận**  
Không cần hiệu chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân suy thận (Xem mục 15. Đặc tính dược động học).  
**Người bị suy gan**  
Không cần hiệu chỉnh liều molnupiravir ở bệnh nhân suy gan (Xem mục 15. 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.  
**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).
- 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 phổi 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 sản 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 6 phần Đối tượng đặc biệt, mục 9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú và mục 14. 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 15 phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Độ an toàn và hiệu quả của molnupiravir chưa được xác định ở quần thể bệnh nhân nhi (Xem mục 6. Cách dùng, liều dùng).  
**Thận 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 tinh 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.  
**Tá dược**  
Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi liều (2 viên), về cơ bản được xem như "không chứa natri".
- 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

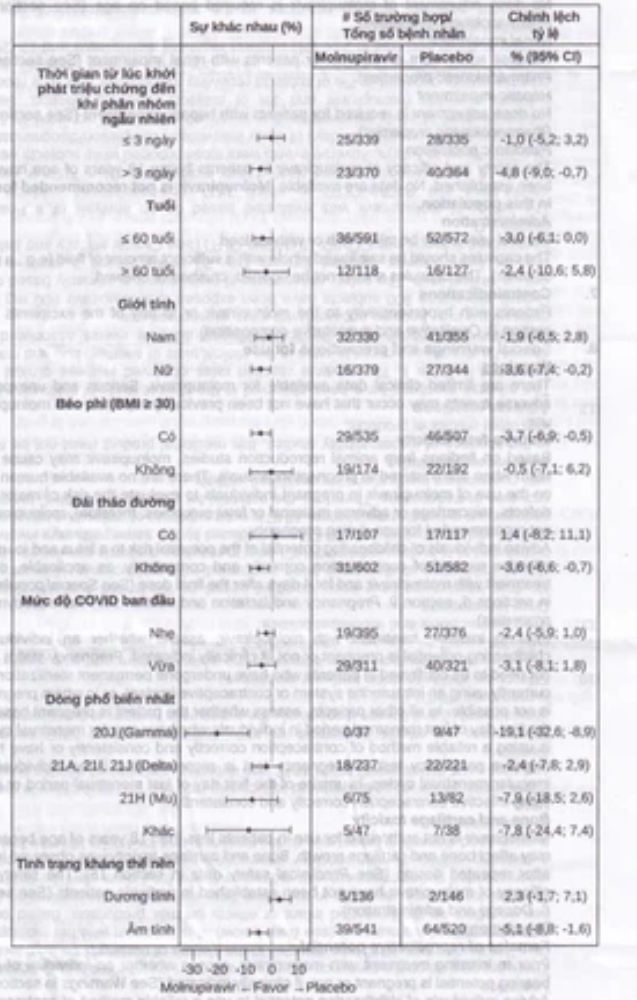
và có một hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ được xác định trước bao gồm: 60 tuổi trở lên, tiểu đường, béo phì (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng, chưa được tiêm vắc 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 dược, 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. Phần lớn các bệnh nhân đăng ký 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 lăm phần trăm bệnh nhân được dùng molnupiravir hoặc giả dược trong vòng 3 ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng của COVID-19. Các yếu tố nguy cơ phổ biến trước đối với sự tiến triển của bệnh: trên 60 tuổi, tiểu đường, béo phì (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), 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 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 = 709) n (%)	Giả dược (N = 699) n (%)	Chênh lệch nguy cơ % (95% CI)
<b>Tất cả các nguyên nhân dẫn đến nhập viện để điều trị tích cực ≥ 24 giờ hoặc tử vong trong 29 ngày</b>		
48 (6,8%)	68 (9,7%)	-3,0% (-5,9%, -0,1%)
<b>Tất cả các nguyên nhân dẫn đến tử vong trong 29 ngày</b>		
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 (29/385), 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).

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. 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 phát hiện trong các phân tích nhóm nhỏ này được xem như thăm dò. **Quần thể bệnh nhân nhi** 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 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

Khi các biện pháp điều trị khác từ rất 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 thời kỳ đã qua giai đoạn hình thành phổi (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-hydroxycytidine (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 ngưng 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 liều thuốc molnupiravir cuối cùng.

**Dữ liệu**

Khi molnupiravir được sử dụng cho chuột đang cho con bú với liều  $\geq$  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 phổi sớm khi molnupiravir được sử dụng cho chuột cống cái hoặc chuột cống đực ở mức phơi nhiễm NHC tương đương với 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 đủ 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**  
Do 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 Giai 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 mở 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 1% dùng giả dược (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.

**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 chăm sóc, bao gồm theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thẩm phân máu không mang lại hiệu quả trong việc đào thải NHC.

**14. Đặc tính dược lực học**  
**Nhóm dược lý:** Thuốc kháng vi rút tác dụng toàn thân, kháng vi rút trực tiếp.  
**Mã ATC:** 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 lựa. NHC-TP hoạt động theo cơ chế gây lỗi hàng loạt cho vi rút. NHC-TP gắn vào ARN của vi rút bằng enzym ARN polymerase và gây lỗi trong hệ gen 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% ( $EC_{50}$ ) trong khoảng 0,67 đến 2,66  $\mu$ M trên tế bào A-549 và với nồng độ trong khoảng 0,32 đến 2,03  $\mu$ M 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  $EC_{50}$ , tương ứng lần lượt là 1,59, 1,77, 1,32 và 1,68  $\mu$ M. 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, emicitabine, hydroxychloroquine, lamivudine, nefinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, hay tenofovir.  
**Tác dụng dược lực học**  
Mối 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 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.

Trung bình hình ảnh (%CV)		
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)*	C <sub>max</sub> (ng/mL)*	C <sub>12h</sub> (ng/mL)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)

%CV: Hệ số biến thiên.  
\* Các giá trị thu được từ phân tích được đồng 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<sub>max</sub>) 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 được đồng 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 nh**  
Molnupiravir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân nh.

**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 được đồng 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 6. Cách dùng, liều dùng).

**Suy gan**  
Độc tính dược động học của molnupiravir và NHC chưa được đánh giá trên bệnh nhân suy gan. Dữ liệu cần 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 6. Cách dùng, liều dùng).

**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**  
**Độc tính chung**  
Độc tính tùy 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  $\geq$  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 đầu 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 chuột đực và chuột cái của chuột đang phát triển nhanh chóng trong một nghiên cứu độc tính trong 3 tháng ở liều  $\geq$  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 nh chưa được biết rõ.

**Liều thử**  
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® (cil Locust)) Khảo nghiệm đồng 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 chorioid trong 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.

**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 lên 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 (GD5) thứ 6 đến 17. Molnupiravir cũng được dùng đường uống cho chuột mang thai với liều tương đương 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, d. tế bào chết, thận và xương tăng, 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 hòa xương ở liều  $\geq$  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  $\leq$  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 tiểu tu 1000  $\mu$ g/kg/ngày và giảm trọng lượng cơ thể, dẫn đến việc có thể động vật tự vom 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 8 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 cơ thể bao gồm giảm tiểu tu thỏ con, giảm sự tăng cân và ra phần bất thường ở liều 750 mg/kg/ngày.

**16. Quy cách đóng gói**  
Vi 10 viên. Hộp 1 vi.  
Vi 10 viên. Hộp 2 vi.

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

**17.1. Điều kiện bảo quản**  
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ẩm, tránh ánh sáng. 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 Tô Do, KCN Việt Nam - Singapore,  
P. An Phú, Tx. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam  
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 489

