

HOJA DE DATOS PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA PARA LAGEVRIO® 200mg CÁPSULAS

PUNTOS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

Estos puntos destacados de la EUA no incluyen toda la información necesaria para usar Molnupiravir en virtud de la EUA. Consulte la HOJA DE DATOS COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA para Molnupiravir.

MOLNUPIRAVIR capsules, for oral use

Fecha de Autorización Original de la EUA: Feb-22

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MOLNUPIRAVIR EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

Consulte la HOJA DE DATOS COMPLETA para más detalles.

-----EUA PARA MOLNUPIRAVIR-----

Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) con resultados positivos de la prueba viral directa de SARS-CoV-2 en adultos que están en riesgo de progresar a COVID-19 grave incluyendo hospitalización o muerte). (1)

RESTRICCIONES DE USO AUTORIZADO (1)

- La eficacia y seguridad de Molnupiravir no ha sido demostrada en pacientes:
 - Para uso en pacientes menores de 18 años de edad (5.3)
 - Para iniciación en pacientes que requieren hospitalización debido a COVID. Los beneficios del tratamiento con Molnupiravir no ha sido observada en sujetos cuando el tratamiento ha iniciado después de hospitalización por COVID-19. (2.1)
 - para uso mayor a 5 días consecutivos.
 - para tratamiento profiláctico
 - Para iniciar tratamiento después de 5 días del inicio de los síntomas.

Consulte el casillero al comienzo de la Hoja de Datos Completa para obtener detalles sobre los requisitos obligatorios para la administración de Molnupiravir bajo autorización de uso de emergencia.

Consulte la Hoja de Datos Completa para proveedores de atención médica para obtener la justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia de la COVID-19, información sobre las alternativas disponibles e información adicional sobre la COVID-19.

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos. (2.1)
- Tome Molnupiravir tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas. (2.1)
- Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. (2.1)
- Molnupiravir no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia. (2.1)

-----FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES-----

Cápsulas: 200 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

No se han identificado contraindicaciones en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia de Molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Toxicidad Embriofetal: no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo. (5.1, 8.1, 8.3)
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con Molnupiravir. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente el tratamiento con Molnupiravir. (5.2)
- Toxicidad en Huesos y Cartilagos: el Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartilagos. (5.2, 8.4, 13.2)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 1 %) son diarrea, náuseas y mareos. (6.1)

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

No se han identificado interacciones farmacológicas en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia de Molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA. (7)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo. Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir. (8.1, 8.3)
- Lactancia: no se recomienda amamantar durante el tratamiento ni durante los 4 días posteriores a la última dosis de Molnupiravir. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir. (8.2)

Consulte la HOJA DE DATOS PARA PACIENTES Y CUIDADORES.

ÍNDICE*

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MOLNUPIRAVIR EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología para Uso de Emergencia de Molnupiravir en Pacientes Adultos
- 2.2 Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Toxicidad Embriofetal
- 5.2 Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis
- 5.3 Toxicidad en Huesos y Cartílagos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Reacciones Adversas de los Estudios Clínicos
- 6.2 Experiencia Post-autorización
- 6.4 Informe Requerido para Eventos Adversos Graves y Errores en la Administración de Medicamentos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Insuficiencia Renal
- 8.7 Insuficiencia Hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
- 13.2 Toxicología o Farmacología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la EUA no se enumeran

HOJA DE DATOS COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MOLNUPIRAVIR EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

Para mitigar los riesgos de usar este producto en virtud de la EUA y para optimizar el beneficio potencial de Molnupiravir, se deben seguir los siguientes pasos. El uso de Molnupiravir en virtud de esta EUA se limita a lo siguiente (se deben cumplir todos los requisitos):

1. Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) con resultados positivos de la prueba viral directa de SARS-CoV-2 en adultos que están en riesgo de progresar a COVID-19 grave incluyendo hospitalización o muerte (1) [*consulte Limitaciones de Uso Autorizado (1)*].
2. Como proveedor de atención médica que emite recetas, revise la información contenida en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores” con su paciente o cuidador antes de que el paciente reciba Molnupiravir.
3. Los proveedores de atención médica que emiten recetas deben informar al paciente/cuidador que:
 - i. El Molnupiravir es un fármaco que está autorizado para su uso en virtud de esta Autorización de Uso de Emergencia.
 - ii. Existen beneficios y riesgos de tomar Molnupiravir como se describe en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores”.
 - iii. Las mujeres con potencial para procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir.
 - iv. Los hombres con capacidad reproductiva que sean sexualmente activos con mujeres con potencial para procrear deben usar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis.
4. El proveedor de atención médica que emite recetas debe evaluar si una mujer con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].
5. Según los datos de los estudios de reproducción en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Si se usa Molnupiravir durante el embarazo, los proveedores de atención médica que emiten recetas deben comunicar a la paciente los beneficios conocidos y potenciales y los posibles riesgos del uso de Molnupiravir durante el embarazo, como se describe en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores” [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3), Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3) y Toxicología Preclínica (13.1)*].
6. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante el embarazo, el médico que emite la receta debe documentar que se analizaron con la paciente los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales del uso de Molnupiravir durante el embarazo, como se describe en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores”.
7. El proveedor de atención médica que emite recetas o la persona designada por el proveedor son responsables de informar de forma obligatoria todos los errores en la administración de medicamentos y los eventos adversos graves potencialmente relacionados con Molnupiravir [*consulte Reacciones Adversas (6.4)*].

Para obtener información sobre estudios clínicos de Molnupiravir y otros procedimientos para el tratamiento de la COVID-19, consulte www.clinicaltrials.gov.

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ha emitido una Autorización de Uso de Emergencia (ASUE) para permitir el uso de emergencia del producto Molnupiravir no aprobado para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada en adultos:

- con resultados positivos de la prueba viral directa de SARS-CoV-2, y
- que tienen alto riesgo de progreso a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Consulte el sitio web¹ de los CDC para obtener detalles adicionales

RESTRICCIONES DE USO AUTORIZADO

La eficacia y seguridad de Molnupiravir no ha sido demostrada en pacientes:

- Molnupiravir no está autorizado para uso en pacientes menores de 18 años de edad (Ver precauciones y advertencias (5.3))
- Molnupiravir no está autorizado para iniciación en pacientes Con Covid-19 que requieren hospitalización debido a COVID-19². Los beneficios del tratamiento con Molnupiravir no ha sido observada en sujetos cuando el tratamiento ha iniciado después de hospitalización por COVID-19 para su uso durante más de 5 días consecutivos.
- Molnupiravir no está autorizado para la profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de COVID-19.
- Para iniciar tratamiento posterior a los 5 días de inicio de los síntomas.

Molnupiravir solo puede ser recetado para un paciente individual por médicos que tengan licencia o estén autorizados por la ley estatal para recetar medicamentos de la clase terapéutica a la que pertenece Molnupiravir (es decir, antiinfecciosos).

Molnupiravir está aprobado para el uso de emergencia para el tratamiento de COVID-19.3

Antes de iniciar el tratamiento con Molnupiravir, considere detenidamente los riesgos y beneficios conocidos y potenciales [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Toxicología preclínica (13.1)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe administrarse dentro de los primeros 5 días de iniciados los síntomas

2.1 Posología para Uso de Emergencia de Molnupiravir en Pacientes Adultos

La posología en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos [consulte *Farmacología Clínica* (12.3)]. Tome Molnupiravir tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas [consulte *Autorización de Uso de Emergencia* (1) y *Estudios Clínicos* (14)].

Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [consulte *Información de Asesoramiento para el Paciente* (17)].

El Molnupiravir no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Si el paciente omite una dosis de Molnupiravir dentro de las 10 horas del momento en que se toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo y beneficio para un paciente individual.

² En caso de que un paciente requiera hospitalización después de comenzar el tratamiento con Molnupiravir, el paciente puede completar todo el ciclo de tratamiento de 5 días a criterio del proveedor de atención médica.

normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, no debe tomar la dosis omitida, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regular. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

En caso de que un paciente requiera hospitalización después de comenzar el tratamiento con Molnupiravir, el paciente puede completar todo el ciclo de tratamiento de 5 días a criterio del proveedor de atención médica.

2.2 Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas

No se recomienda ajustar la dosis en función de la insuficiencia renal o hepática o en pacientes geriátricos [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5, 8.6, 8.7)*].

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 200 mg, cápsulas de color Naranja Suecia opaco, tamaño 0. Las cápsulas tienen el logotipo corporativo y el número “82” impresos en tinta blanca.

4 CONTRAINDICACIONES

No se han identificado contraindicaciones en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia de Molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Existen datos clínicos limitados disponibles para Molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de Molnupiravir.

5.1 Toxicidad Embrionofetal

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de Molnupiravir en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo. Al considerar usar Molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada. Molnupiravir está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada.

Informar a las personas con potencial para procrear sobre el posible riesgo para un feto y aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante el tratamiento con Molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3 y Toxicología Preclínica (13.1))*].

Antes de iniciar el tratamiento con Molnupiravir, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de embarazo en pacientes que se han sometido a una esterilización permanente, que actualmente usan un sistema intrauterino o implante anticonceptivo, o en quienes no es posible el embarazo. En todas las demás pacientes, evaluar si la paciente está embarazada en función del primer día del último período menstrual en las personas que tienen ciclos menstruales regulares, si está usando un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante o si ha tenido una prueba de embarazo con resultado negativo. Se recomienda realizar una prueba para la detección del embarazo si la persona tiene ciclos menstruales irregulares, si no está segura del primer día del último período menstrual o si no usa un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante [*consulte el Recuadro*].

5.2 Hipersensibilidad incluida la anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con Molnupiravir. Si se

presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente el tratamiento con Molnupiravir e inicie los medicamentos apropiados y/o la atención de apoyo.

5.3 Toxicidad en Huesos y Cartílagos

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos. Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en ratas después de la administración de dosis repetidas [consulte *Toxicidad Preclínica (13.2)*]. No se han establecido la seguridad y la eficacia de Molnupiravir en pacientes pediátricos [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones Adversas de los Estudios Clínicos

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de Molnupiravir que respaldó la EUA. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Otros eventos adversos asociados con Molnupiravir pueden hacerse evidentes con un uso más extendido.

En general, más de 900 sujetos han estado expuestos a 800 mg de Molnupiravir dos veces al día en ensayos clínicos. La evaluación de la seguridad de Molnupiravir se basa principalmente en un análisis de sujetos con seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 en sujetos no hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT) [consulte *Estudios Clínicos (14)*].

La seguridad de Molnupiravir se evaluó en función de un análisis de un ensayo de Fase 3, doble ciego, (MOVE-OUT) en el que 1,411 sujetos no hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con Molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) durante un máximo de 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban en la intervención del estudio o dentro de los 14 días de la finalización/discontinuación de la intervención del estudio.

La discontinuación de la intervención del estudio debido a un evento adverso se produjo en el 1 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 10 % de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos graves estuvieron relacionados con la COVID-19. Se produjeron eventos adversos que provocaron la muerte en 2 (<1 %) sujetos que recibieron Molnupiravir y en 12 (2 %) sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con Molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas).

Tabla 1: Reacciones Adversas que se Produjeron en el 1 % o Más de los Sujetos que Recibieron Molnupiravir en el Estudio MOVE-OUT*

	Molnupiravir N = 710	Placebo N = 701
Diarrea	2 %	2 %
Náuseas	1 %	1 %
Mareos	1 %	1 %
*Los niveles de frecuencia de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que el investigador atribuyó a los fármacos del ensayo.		

Anormalidades de Laboratorio

Las anomalías de laboratorio seleccionadas de grado 3 y 4 en los parámetros de bioquímica (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematología (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) se produjeron en una tasa menor o igual al 2 % y se produjeron en una tasa similar entre los grupos en MOVE-OUT.

6.2 Experiencia posterior a la autorización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Molnupiravir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema, erupción cutánea, urticaria

6.4 Informe Requerido para Eventos Adversos Graves y Errores en la administración de Medicamentos

El proveedor de atención médica que emite recetas o la persona designada por el proveedor son responsables de informar obligatoriamente todos los eventos adversos graves* y errores en la administración de medicamentos potencialmente relacionados con Molnupiravir

Para Colombia: Reporte cualquier reacción adversa a través de este número de teléfono: (60-1)5924400 opción 1 o al correo: dpec.colombia@msd.com

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han identificado interacciones farmacológicas en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia de Molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA. No se han realizado ensayos clínicos sobre la interacción farmacológica de Molnupiravir con medicación concomitante, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 de leve a moderada [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Según los datos de estudios en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de Molnupiravir en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo [*consulte el Recuadro y Advertencias y Precauciones (5.1)*]. En un estudio de reproducción en animales, la administración oral de Molnupiravir a ratas preñadas durante el período de organogénesis resultó en letalidad embriofetal y teratogenicidad a 8 veces las exposiciones en seres humanos al NHC (N- hidroxicitidina) con la dosis humana recomendada (RHD, por sus siglas en inglés) y un crecimiento fetal reducido a ≥ 3 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD. La administración oral de Molnupiravir a conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo una reducción del peso corporal fetal a 18 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD (consulte *Datos*). Al considerar usar Molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada. Molnupiravir solo se puede recetar a una persona embarazada después de que el proveedor de atención médica que emite recetas haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada [*consulte el Recuadro*]. Existen riesgos maternos y fetales asociados con la COVID-19 no tratada en el embarazo (*consulte Consideraciones Clínicas*).

Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de referencia de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

La COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados maternos y fetales adversos, que incluyen preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embriofetal (EFD, por sus siglas en inglés) en ratas, se administró Molnupiravir por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (Gestation Day, DG) 6 a 17. También se administró Molnupiravir por vía oral a ratas preñadas en dosis de hasta 1,000 mg/kg/día desde los GD 6 a 17 en un estudio preliminar de EFD. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón y esqueleto axial, y variaciones en las costillas con la dosis de 1,000 mg/kg/día (8 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) y disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con ≥ 500 mg/kg/día (3 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). No hubo toxicidades en el desarrollo con ≤ 250 mg/kg/día (menos que la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron disminución del consumo de alimentos y pérdida de peso corporal, lo que resultó en el sacrificio temprano de dos de dieciséis animales en la dosis de 1,000 mg/kg/día, y disminución del aumento de peso corporal en la de 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejos, se administró Molnupiravir por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400 o 750 mg/kg/día desde los GD 7 a 19. La toxicidad en el desarrollo se limitó a la reducción del peso corporal fetal con 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones humanas a NHC con la RHD). No hubo toxicidades en el desarrollo con ≤ 400 mg/kg/día (7 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron reducción del consumo de alimentos y aumento del peso corporal, y producción fecal anormal con 750 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró Molnupiravir por vía oral a ratas hembra en dosis de hasta 500 mg/kg/día (similar a la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) desde el GD6 hasta el día de lactancia 20. No se observaron efectos en las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de Molnupiravir o sus metabolitos en la leche humana. Se detectó NHC en el plasma de crías amamantadas de ratas en período de lactancia a las que se administró Molnupiravir (*consulte Datos*). Se desconoce si Molnupiravir tiene un efecto en lactantes que reciben leche materna o efectos en la producción de leche.

En función de la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas en lactantes con Molnupiravir, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*].

Datos

Cuando se administró Molnupiravir a ratas lactantes en dosis ≥ 250 mg/kg/día en el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se detectó NHC en plasma de crías amamantadas.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Según estudios en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba para la Detección del Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con Molnupiravir, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Métodos Anticonceptivos

Mujeres

Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Hombres

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que Molnupiravir afecte a los bebés de hombres tratados con Molnupiravir. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Molnupiravir.

Se desconoce el riesgo después de los tres meses posteriores a la última dosis de Molnupiravir. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses.

Molnupiravir fue equívoco (ni claramente positivo ni negativo) en un ensayo de mutagenicidad *in vivo* de reticulocitos y glóbulos rojos que se usan para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas en la médula ósea. Molnupiravir no fue mutagénico cuando se evaluó en un segundo ensayo *in vivo* de hígado (células somáticas) y médula ósea (células somáticas y células madre) de ratas transgénicas a las que se administró Molnupiravir durante 28 días. A diferencia de las células somáticas, las células germinales (óvulos y espermatozoides) pasan información genética de generación en generación. Un estudio planificado de células germinales testiculares masculinas de ratas transgénicas evaluará el potencial de Molnupiravir para afectar a las crías de los machos tratados [*consulte Toxicología Preclínica (13.1)*].

8.4 Uso Pediátrico

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses en ratas. No se han establecido la seguridad y la eficacia de Molnupiravir en pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2) y Toxicología Preclínica (13.2)*].

8.5 Uso Geriátrico

En el estudio MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y tolerabilidad entre los pacientes ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes que fueron tratados con Molnupiravir. No se recomienda hacer ajuste de dosis en función de la edad. La farmacocinética de NHC fue similar en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia Renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosificación en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para NHC. La insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética de NHC. Aunque la farmacocinética de NHC no se ha evaluado en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² o en diálisis, no se espera que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) tengan un efecto significativo en la exposición a NHC [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia Hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Los

datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una vía principal de eliminación de NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición a NHC [consulte *Farmacología Clínica (12.3)*].

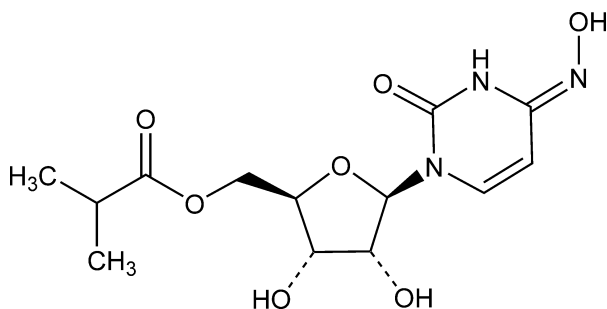
10 SOBREDOSIS

No hay experiencia humana de sobredosis con Molnupiravir. El tratamiento de la sobredosis con Molnupiravir debe consistir en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo del estado clínico del paciente. No se espera que la hemodiálisis provoque la eliminación eficaz de NHC.

11 DESCRIPCIÓN

Molnupiravir es un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 por mutagénesis viral y es el éster 5'-isobutirato del análogo de ribonucleótido N4-hidroxicitidina(NHC).

El nombre químico de Molnupiravir es {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihidroxi-5-[(4Z)-4-(hidroxiimino)-2-oxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]oxolan-2-il}metil 2-metilpropanoato. Tiene una fórmula empírica de C₁₃H₁₉N₃O₇ y su peso molecular es 329.31 g/mol. Su fórmula estructural es:



Molnupiravir es un polvo de blanco a blanquecino que es soluble en agua.

Cada cápsula de Molnupiravir, para uso oral, contiene 200 mg de Molnupiravir y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina y agua purificada. La cubierta de la cápsula está hecha de hipromelosa, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. La cápsula se imprime con tinta blanca hecha de alcohol butílico, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, goma laca, solución de amoníaco fuerte y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Se metaboliza al análogo de nucleósido de la citidina, NHC, que se distribuye en las células donde el NHC se fosforila para formar el ribonucleósido trifosfato farmacológicamente activo (NHC-TP). La incorporación de NHC-TP (como NHC-monofosfato [NHC-MP]) en el ARN del SARS-CoV-2 mediante la ARN polimerasa viral (nsp12) produce una acumulación de errores en el genoma viral que conduce a la inhibición de la replicación. El mecanismo de acción (conocido como catástrofe de error viral o mutagénesis letal) está respaldado por datos bioquímicos y de cultivo celular, estudios de infección por SARS-CoV-2 en modelos animales y análisis de secuencias del genoma del SARS-CoV-2 en sujetos humanos tratados con Molnupiravir.

12.2 Farmacodinámica

No se ha evaluado clínicamente la relación entre NHC y NHC-TP intracelular con la eficacia antiviral.

12.3 Farmacocinética

Molnupiravir es un profármaco de 5'-isobutirato de NHC que se hidroliza durante la absorción después de esta. El NHC, el analito circulante primario, es absorbido por las células y se anaboliza al NHC-TP. El NHC se elimina por el metabolismo a uridina o citidina a través de las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de pirimidina. La farmacocinética de NHC se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Farmacocinética de NHC Después de la Administración Oral Múltiple de 800 mg de Molnupiravir cada 12 horas

	Media Geométrica del NHC (% de CV)
Farmacocinética en Pacientes	
AUC _{0-12h} (ng*h/ml)*	8260 (41.0)
C _{máx} (ng/ml)*	2330 (36.9)
C _{12h} (ng/ml)*	31.1 (124)
Farmacocinética en Sujetos Sanos	
AUC _{0-12h} (ng*h/ml)*	8330 (17.9)
C _{máx} (ng/ml)	2970 (16.8)
C _{12h} (ng/ml)	16.7 (42.8)
Razón de Acumulación en AUC	1.09 (11.8)
Absorción	
T _{máx.} (h)†	1.50 [1.00 – 2.02]
Efecto de los Alimentos	35 % de reducción en la C _{máx} , sin efecto en el AUC
Distribución	
Unión a Proteínas Plasmáticas (<i>in vitro</i>)	0 %
Volumen de Distribución Aparente (l)*	142
Eliminación	
t _{1/2} (h) eficaz	3.3
Depuración Aparente (l/h)*	76.9
Fracción de la dosis excretada en la orina durante el intervalo de tiempo de 0-12 horas	3 % (81.6 %)
Los valores se obtuvieron de un estudio de Fase 1 en sujetos sanos, a menos que se indique lo contrario.	
* Los valores se obtuvieron del análisis de la farmacocinética poblacional.	
†Mediana (mín., máx.)	

Poblaciones Específicas

Los resultados del análisis de la farmacocinética poblacional indicaron que la edad, el sexo, la raza, el origen étnico o la gravedad de la enfermedad no influyen de manera significativa en la farmacocinética de NHC.

Pacientes pediátricos

Molnupiravir no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

Pacientes con Insuficiencia Renal

La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para NHC. En un análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética de NHC. La farmacocinética de Molnupiravir y NHC no se ha evaluado en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m² o en diálisis.

Pacientes con Deterioro de la Función Hepática

La farmacocinética de Molnupiravir y NHC no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una vía principal de eliminación de NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición a NHC.

Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

Los resultados del estudio *in vitro* indicaron que Molnupiravir y el NHC no son sustratos de las enzimas CYP ni de los transportadores de P-gp y BCRP humanos. Los resultados del estudio *in vitro* también indicaron que Molnupiravir y el NHC no son inhibidores de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 o inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1. y BCRP o inductores de CYP1A2, 2B6 y 3A4. No se ha evaluado la

interacción entre Molnupiravir y la medicación concomitante, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 de leve a moderada.

12.4 Microbiología

Actividad Antiviral

El NHC, el metabolito análogo de nucleósido de Molnupiravir, fue activo en ensayos de cultivo celular contra el SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas del 50 % (valores EC₅₀) que oscilaron entre 0.67 y 2.66 µm en células A-549 y 0.32 a 2.03 µM en células Vero E6. El NHC tuvo actividad similar contra las variantes alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1) y delta (B.1.617.2) del SARS-CoV-2 con valores de EC₅₀ de 1.59, 1.77 y 1.32 y 1.68 µm, respectivamente. El NHC tuvo actividad antiviral no antagonista con remdesivir contra el SARS-CoV-2 en cultivo celular.

Resistencia

No se han identificado sustituciones de aminoácidos en el SARS-CoV-2 asociadas con la resistencia al NHC en ensayos clínicos de Fase 2 que evalúan Molnupiravir para el tratamiento de la COVID-19. No se han completado estudios para evaluar la selección de la resistencia a la NHC con SARS-CoV-2 en cultivo celular. Se han realizado estudios de selección de resistencia con otros coronavirus (MHV y MERS-CoV) y mostraron una baja probabilidad de desarrollo de resistencia al NHC. Después de 30 pasajes en cultivo celular, solo se observó una disminución de 2 veces en la susceptibilidad y no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al NHC. El NHC retuvo la actividad en el cultivo celular contra virus con sustituciones de polimerasa (nsp 12) (p. ej., F480L, V557L y E802D) asociadas con una disminución de la sensibilidad al remdesivir, lo que indica una falta de resistencia cruzada.

En ensayos clínicos, los cambios de aminoácidos codificados (sustituciones, eliminaciones o inserciones) fueron más propensos a detectarse en secuencias virales en sujetos tratados con Molnupiravir en comparación con placebo. En una pequeña cantidad de sujetos, se produjeron cambios de aminoácidos en la proteína de espiga en posiciones objetivo por anticuerpos monoclonales y vacunas. Se desconoce la importancia clínica y de salud pública de estos cambios.

Actividad contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

La actividad antiviral de Molnupiravir se ha demostrado en ratones, hámsteres y hurones debido a la infección por SARS-CoV-2 cuando la administración de la dosis se administró antes o en el plazo de 1 a 2 días después de la exposición viral. En hurones infectados con SARS-CoV-2, Molnupiravir redujo significativamente los títulos virales de SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores e inhibió por completo la propagación viral a animales de contacto no tratados. En hámsteres sirios infectados con SARS-CoV-2, Molnupiravir redujo el ARN viral y los títulos de virus infecciosos en los pulmones de los animales. El análisis histopatológico del tejido pulmonar extraído después de la infección mostró una reducción significativa de los niveles de antígeno viral del SARS-CoV-2 y una menor abundancia de lesiones pulmonares en los animales tratados con Molnupiravir en comparación con los controles.

Citotoxicidad in vitro

El NHC, el metabolito análogo de nucleósido de Molnupiravir, tuvo citotoxicidad variable contra diferentes tipos de células de mamíferos con valores de CC₅₀ que oscilaron entre 7.5 µm (línea celular CEM linfocitoide humana) y >100 µm, en ensayos de exposición de 3 días. Molnupiravir inhibió la proliferación de células progenitoras de médula ósea humana con valores de CC₅₀ de 24.9 µm y 7.7 µm para la proliferación de células progenitoras eritroides y mieloides, respectivamente, en ensayos de formación de colonias de 14 días.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Está en curso un estudio de carcinogenicidad en ratones con Molnupiravir.

Mutagénesis

Molnupiravir y el NHC fueron positivos en el ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* (ensayo de Ames) con y sin activación metabólica. Molnupiravir se estudió en dos modelos de mutagenicidad *in vivo* en roedores. El ensayo *in vivo* de mutagenicidad de fosfatidilinositol glicano de clase A (phosphatidylinositol glycan class A, Pig-a) dio resultados dudosos. Molnupiravir fue negativo en el ensayo *in vivo* de mutagenicidad transgénica en roedores Big Blue® (cII Locus). Molnupiravir fue negativo para la inducción de daño cromosómico en ensayos de micronúcleos *in vitro* (con y sin activación metabólica) y de micronúcleos de ratas *in vivo*. Para evaluar los efectos en las células germinales, se planifica un ensayo de mutagenicidad de células germinales masculinas de roedores transgénicos.

En función de todos los datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento (5 días), Molnupiravir es de bajo riesgo de genotoxicidad.

Deterioro de la Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño en el apareamiento ni en el desarrollo embrionario temprano cuando se administró Molnupiravir a ratas macho o hembra en exposiciones al NHC alrededor de 2 y 6 veces la exposición, respectivamente, la exposición alNHC con la RHD.

13.2 Toxicología o Farmacología Animal

Se observaron cambios en la toxicidad en huesos y cartílagos que provocaron una alteración de la transformación del cartílago de crecimiento en hueso nuevo en el fémur y la tibia de ratas en un estudio de toxicidad de 3 meses con ≥ 500 mg/kg/día (5 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). No hubo toxicidad en huesos y cartílagos en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratas con dosis de hasta 500 mg/kg/día (4 y 8 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD en hembras y machos, respectivamente), en perros que recibieron dosis por 14 días de hasta 50 mg/kg/día (similar a la exposición en seres humanos alNHC con la RHD) o en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones con dosis de hasta 2,000 mg/kg/día (19 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD).

El cartílago de crecimiento no está presente en los esqueletos maduros; por lo tanto, los hallazgos en huesos y cartílagos no son relevantes para los seres humanos adultos, pero pueden ser relevantes para los pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

Se observó toxicidad reversible de la médula ósea relacionada con la dosis que afectaba a todas las líneas celulares hematopoyéticas en perros con dosis ≥ 17 mg/kg/día (menos que la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Se observaron disminuciones leves en los recuentos de células sanguíneas periféricas y plaquetas después de 7 días de tratamiento con Molnupiravir que progresaron a cambios hematológicos más graves después de 14 días de tratamiento. No se observó toxicidad hematológica ni en la médula ósea en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones con dosis de hasta 2,000 mg/kg/día (19 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) y un estudio de toxicidad de 3 meses en ratas con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día (9 y 15 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD en hembras y machos, respectivamente).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan esta EUA se basan en datos de 1,433 sujetos aleatorizados en el ensayo MOVE-OUT de Fase 3 (NCT04575597). MOVE-OUT es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que estudia Molnupiravir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 de leve a moderada que corren el riesgo de progresar a COVID-19 grave u hospitalización. Los sujetos elegibles tenían 18 años o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: más de 60 años, diabetes, obesidad (IMC ≥ 30), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. El estudio incluyó sujetos sintomáticos no vacunados contra el SARS-CoV-2 y que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y aparición de síntomas dentro de los 5 días de la aleatorización. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir 800 mg de Molnupiravir o placebo por vía oral dos veces al día durante 5 días.

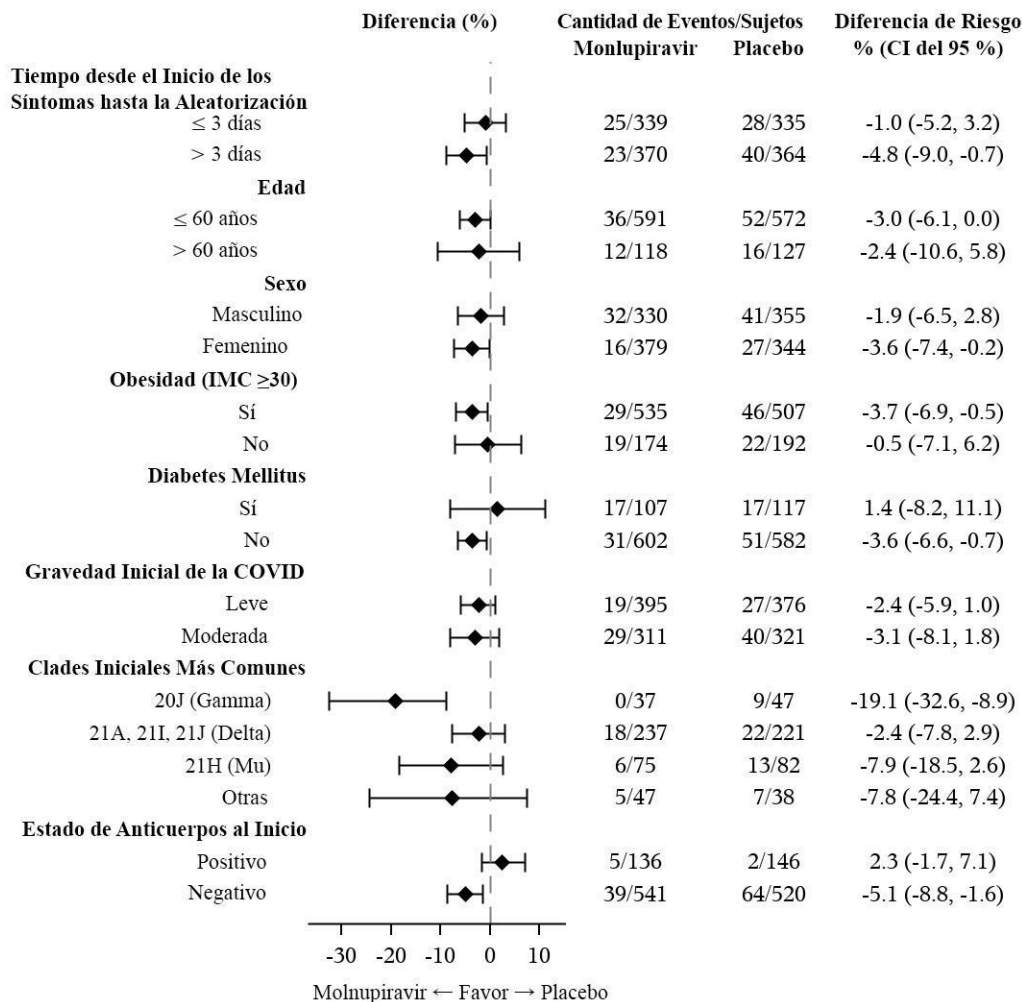
En el inicio, en todos los sujetos aleatorizados, la mediana de edad fue de 43 años (rango: de 18 a 90); el 17 % de los sujetos tenía más de 60 años y el 3 % tenía 75 años o más; el 49 % de los sujetos eran hombres; el 57 % eran de raza blanca, 5 % de raza negra o afroamericanos, 3 % asiáticos, 50 % hispanos o latinos. La mayoría de los sujetos se inscribieron en centros de América Latina (46 %) y Europa (33 %); 12 % se inscribieron en África, 6 % se inscribieron en América del Norte y 3 % se inscribieron en Asia. El 48 % de los sujetos recibió Molnupiravir o placebo dentro de los 3 días de la aparición de los síntomas de COVID-19. Los factores de riesgo más frecuentes fueron obesidad (74 %), más de 60 años de edad (17 %) y diabetes (16 %). Entre 792 sujetos (55 % del total de la población aleatorizada) con resultados iniciales disponibles de identificación de variante/clado de SARS-CoV-2, 58 % estaban infectados con Delta (estirpes B.1.617.2 y AY), 20 % estaban infectados con Mu (B.1.621), 11 % estaban infectados con Gamma (P.1) y el resto estaban infectados con otras variantes/clados. En general, las características demográficas y de la enfermedad iniciales estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

La Tabla 3 proporciona los resultados del criterio de valoración principal (el porcentaje de sujetos que fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 por cualquier causa). Los resultados de eficacia se basan en adultos no vacunados que tenían 18 años o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: más de 60 años de edad, diabetes, obesidad (IMC ≥ 30), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. Consulte la Figura 1 para ver los resultados de ciertos subgrupos. Estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios. Los datos no están disponibles en ciertos subgrupos de sujetos que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, según lo definido por los CDC.

Tabla 3. Resultados de Eficacia en Adultos no Hospitalizados con COVID-19*

Molnupiravir (N = 709)	Placebo (N = 699)	Diferencia de Riesgo Ajustada % (CI del 95 %)
n (%)	n (%)	
Hospitalización por cualquier causa ≥ 24 horas por atención aguda o muerte hasta el día 29		
48 (6.8 %)	68 (9.7 %)	-3.0 % (-5.9 %, -0.1 %)
Mortalidad por cualquier causa hasta el Día 29		
1 (0.1 %)	9 (1.3 %)	
<p>*La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis provisional planificado de 762 sujetos. En el análisis provisional, el 7.3 % de los pacientes que recibieron Molnupiravir fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 (28/385), en comparación con el 14.1 % de los pacientes tratados con placebo (53/377). La diferencia de riesgo ajustada fue de -6.8 % con un IC del 95 % de (-11.3 %, -2.4 %) y valor de p bilateral = 0.0024.</p> <p>La reducción del riesgo relativo ajustado de Molnupiravir en comparación con el placebo para todos los sujetos aleatorizados fue del 30 % (IC del 95 %: 1 %, 51 %).</p> <p>Los análisis se ajustan según el factor de estratificación del tiempo de aparición de los síntomas de COVID-19 (≤ 3 días frente a >3 [4-5] días).</p>		

Figura 1. Resultados de Eficacia de Subgrupos en Adultos no Hospitalizados con COVID- 19: Todos los Sujetos Aleatorizados



El intervalo de confianza correspondiente se basa en el método de Miettinen y Nurminen. La población con intención de tratar modificada es la población de análisis de eficacia. Las muestras de suero iniciales se evaluaron con el ensayo anti-N de Roche Elecsys para evaluar la presencia de anticuerpos (IgM, IgG e IgA) contra la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2. Los hallazgos de estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Las cápsulas de Molnupiravir se suministran de la siguiente manera:

Contenido	Descripción	Presentación
200 mg de Molnupiravir	Cápsulas de color Naranja Suecia opaco, con logotipo corporativo y el número "82" impresos en tinta blanca	Frascos de 40 unidades

Almacenamiento y Manipulación

Almacene las cápsulas de Molnupiravir a una temperatura inferior a 30 °C. *[consulte Temperatura Ambiente Controlada de la USP].*

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Como profesional de atención de la salud que emite recetas, debe comunicar al paciente o cuidador la información de acuerdo con la “HOJA DE DATOS PARA PACIENTES Y CUIDADORES” y documentar que se proporcionó esa información. Se debe proporcionar una copia de esta Hoja de Datos a los pacientes o cuidadores antes de recibir Molnupiravir *[consulte el Recuadro].*

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de Molnupiravir, y que suspendan el medicamento e informen a su proveedor de atención médica ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u otras reacciones cutáneas, latidos cardíacos rápidos, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua, la cara, opresión en la garganta, ronquera) u otros síntomas de una reacción alérgica *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

Riesgo de Toxicidad Fetal

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo porque puede causar daño fetal. Aconseje a las personas potencial para procrear que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado *[consulte el Recuadro, Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].*

Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante mientras toman Molnupiravir y durante 4 días después de la última dosis.

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que Molnupiravir afecte a los bebés de hombres tratados con Molnupiravir. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera constante y correcta mientras toman Molnupiravir y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Molnupiravir. Se desconoce el riesgo después de los 3 meses posteriores a la última dosis de Molnupiravir. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)].*

Riesgo de la Toxicidad en Huesos y Cartílagos

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, ya que puede afectar el crecimiento óseo y la formación de cartílagos *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2) y Uso en Poblaciones Específicas (8.4)].*

Lactancia

No se recomienda amamantar durante el tratamiento con Molnupiravir ni los 4 días posteriores a la última dosis de Molnupiravir. Aconseje a las personas en período de lactancia que consideren interrumpir la lactancia y que consideren extraerse leche materna y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.2)].*

Instrucciones de Administración

Informe a los pacientes que pueden tomar Molnupiravir con o sin alimentos. Aconseje a los pacientes que traguen las cápsulas de Molnupiravir enteras y que no las abran, rompan ni trituren. Indique a los pacientes que si omiten una dosis de Molnupiravir dentro de las 10 horas

del momento en que se toma habitualmente, deben tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regular. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar una dosis omitida [*consulte Posología y Administración (2.2)*].

Alerte al paciente sobre la importancia de completar todo el curso de tratamiento de 5 días y de continuar el aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [*consulte Posología y Administración (2.2)*].

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

Para obtener información adicional, visite: www.Molnupiravir.com

Si tiene preguntas, comuníquese al número de teléfono: (60-1)5924400 opción 1 o al correo: d poc.colombia@msd.com

Fabricado para: Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent
Copyright © 2021-2022 **Merck & Co, Inc.**, Kenilworth, NJ, EE. UU. y sus filiales. Todos los derechos reservados.

usfshcp-mk4482-c-2202r01