

I. Denominación Distintiva

II. Denominación Genérica

Molnupiravir

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica:

Cápsula

Formulación:

Cada cápsula contiene:

Molnupiravir	200 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

Ingredientes Inactivos

Cada cápsula contiene los siguientes aditivos: croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y agua purificada. La cápsula está compuesta de hipromelosa, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. La cápsula tiene una impresión con tinta blanca compuesta de alcohol butílico, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, shellac, solución fuerte de amoníaco y dióxido de titanio.

IV. Indicaciones Terapéuticas

Molnupiravir está indicado para el tratamiento de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) leve a moderado en adultos:

- con una prueba de diagnóstico de SARS-CoV-2 positiva, y
- para quienes tienen alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave, incluyendo la hospitalización o la muerte, y
- para quienes las opciones alternas de tratamiento COVID-19 autorizadas no son accesibles o clínicamente apropiadas.

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, considere cuidadosamente los riesgos y beneficios conocidos y potenciales.

Limitaciones del uso autorizado

- Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años.
- Molnupiravir no está autorizado para el inicio del tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID-19. No se ha observado beneficio del tratamiento con molnupiravir en sujetos cuando el tratamiento se inició después de la hospitalización debido a COVID-19 [ver Dosis y Vía de Administración.
- El uso de molnupiravir no está autorizado por más de 5 días consecutivos.
- El molnupiravir no está autorizado para la profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de COVID-19.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

El molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Se metaboliza al análogo de nucleósido de citidina: NHC (por las siglas en inglés para N4-hidroxicitidina), 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 por la ARN polimerasa viral (nsp12) da como resultado 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 viral) está respaldado por datos bioquímicos y de cultivos celulares, 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.

Farmacocinética

Molnupiravir es un profármaco 5'-isobutirato de NHC que se hidroliza durante o después de su absorción. El NHC, el analito circulante primario, es absorbido por las células y anabolizado a NHC-TP. El NHC se elimina por metabolismo a uridina y / o citidina a través de las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de pirimidina. La farmacocinética del NHC se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Farmacocinética de NHC después de la administración de 800 mg de Molnupiravir cada 12 horas

	Media Geométrica de NHC (%CV)
Farmacocinética en Pacientes	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C _{máx} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C _{12hr} (ng/mL)	31.1 (124)
Farmacocinética en Sujetos Sanos	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C _{max} (ng/mL)	2970 (16.8)
C _{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
Índice de Acumulación AUC	1.09 (11.8)
Absorción	
T _{max} (hr) [†]	1.50 [1.00 - 2.02]
Efecto del Alimento	35% reducción en C _{máx} , sin efecto sobre AUC
Distribución	
Unión de Proteína Plasmática (<i>in vitro</i>)	0%
Volumen de Distribución Aparente (L)*	142
Eliminación	
t _{1/2} Efectiva (hr)	3.3
Depuración Aparente (L/hr) ^a	76.9
Fracción de dosis excretada en orina durante el intervalo de tiempo de 0 a 12 horas.	3% (81.6%)

AUC: área bajo la curva, por las siglas en inglés para area under the curve

Los valores fueron obtenidos de un estudio Fase 1 de sujetos sanos, a menos que se indique otra cosa.

* Los valores fueron obtenidos del análisis de PK de la población.

† Mediana [mín. - máx.]

Poblaciones Específicas

Los resultados del análisis de la farmacocinética (PK, por las siglas en inglés para Pharmacokinetics) poblacional indicaron que la edad, el sexo, la raza, origen étnico o la gravedad de la enfermedad no influyen de manera significativa en la PK del NHC.

Pacientes Pediátricos

Molnupiravir no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

Pacientes con Insuficiencia Renal

La depuración renal no es una ruta de eliminación significativa para NHC. En un análisis de PK de la población, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo sobre la PK de NHC. La PK de molnupiravir y NHC no ha sido evaluada en pacientes con un eGFR (por las siglas en inglés para estimated Glomerular Filtration Rate) menor a 30 mL/min/1.73m² o en diálisis.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La PK de molnupiravir y NHC no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una ruta mayor de eliminación de NHC; por lo tanto, es improbable que la insuficiencia hepática afecte la exposición de NHC.

Estudios de interacción medicamentosa

Los resultados de los estudios *in vitro* indicaron que el molnupiravir y el NHC no son sustratos de las enzimas CYP ni de los transportadores de P-gp y BCRP humanas. Los resultados del estudio *in vitro* también indicaron que el 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 con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para COVID-19 leve a moderado.

Microbiología

Actividad Antiviral

NHC, el metabolito análogo de nucleósido de molnupiravir estuvo activo en ensayos de cultivo celular contra SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas de 50% (EC₅₀) en el rango entre 0.67 a 2.66 µM en células A-549 y 0.32 a 2.03 µM en células Vero E6. NHC tuvo actividad similar contra las variantes de SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), y Delta (B.1.617.2) con valores de EC₅₀ de 1.59, 1.77, 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 los estudios clínicos de fase 2 que evalúan el molnupiravir para el tratamiento de COVID-19. No se han completado los estudios para evaluar la selección de resistencia a 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 a NHC. Después de 30 pases 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 el virus con sustituciones de la polimerasa (nsp 12) (p. ej., F480L,

V557L y E802D) asociadas con una disminución de la sensibilidad al remdesivir, lo que indica ausencia de resistencia cruzada.

En los ensayos clínicos, los cambios de aminoácidos codificados (sustituciones, deleciones o inserciones) tenían más probabilidades de detectarse en secuencias virales en sujetos tratados con molnupiravir en comparación con placebo. En un pequeño número de sujetos, se produjeron cambios de aminoácidos en la proteína de espícula en las posiciones objetivo de los anticuerpos monoclonales y las vacunas. Se desconoce la importancia clínica y para la salud pública de estos cambios.

Actividad contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

La actividad antiviral de molnupiravir se ha demostrado en modelos de ratón, hámster y hurón por infección de SARS-CoV-2 cuando la dosis se administró antes o dentro de 1-2 días después de la exposición viral. En hurones infectados con SARS-CoV-2, molnupiravir redujo significativamente los títulos virales del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior e inhibió completamente la propagación viral a los animales en 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 niveles de antígeno viral del SARS-CoV-2 significativamente reducidos y una menor abundancia de lesiones pulmonares en los animales tratados con molnupiravir en comparación con los controles.

Citotoxicidad in vitro

NHC, el metabolito análogo de nucleósido de molnupiravir, tuvo citotoxicidad variable contra diferentes tipos de células de mamíferos con valores de CC_{50} que van desde 7.5 μ M (línea celular CEM linfocitoide humana) a $> 100 \mu$ M, en ensayos con exposición de 3 días. Molnupiravir inhibió la proliferación de células progenitoras de la médula ósea humana con valores de CC_{50} de 24,9 μ M y 7,7 μ M para la proliferación de progenitores eritroides y mieloides, respectivamente, en ensayos de formación de colonias de 14 días.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan esta autorización de uso de emergencia (EUA, por las siglas en inglés para Emergency Use Authorization se basan en datos de 1,433 sujetos asignados al azar en el ensayo de fase 3 MOVE-OUT. MOVE-OUT es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que estudia molnupiravir para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve a moderado que tienen riesgo de progresar a COVID-19 grave y/o de hospitalización. Los sujetos elegibles tenían 18 años de edad o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: más de 60 años, diabetes, obesidad ($IMC \geq 30$), 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 una infección por el SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y la aparición de síntomas dentro de los 5 días posteriores a 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.

Al inicio del estudio, en todos los sujetos aleatorizados, la mediana de edad fue de 43 años (rango: 18 a 90); El 17% de los sujetos tenía más de 60 años y el 3% tenía 75 años o más; 49% de los sujetos eran hombres; 57% eran blancos, 5% negros o afroamericanos, 3% asiáticos, 50% hispanos o latinos. La mayoría de los sujetos se incluyeron en sitios de América Latina (46%) y Europa (33%); El 12% se inscribió en África, el 6% se inscribió en América del Norte y el 3% se inscribió en Asia. El cuarenta y ocho por ciento de los sujetos recibieron molnupiravir o placebo dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID-19. Los factores de riesgo más comunes fueron la obesidad (74%), los

Información para Prescribir Amplia

mayores de 60 años (17%) y diabetes (16%). Entre 792 sujetos (55% de la población total aleatorizada) con resultados iniciales disponibles de identificación de variante / clado de SARS-CoV-2, el 58% estaba infectado con Delta (linajes B.1.617.2 y AY), el 20% estaba infectado con Mu (B .1.621), el 11% estaba infectado con Gamma (P.1) y el resto estaba infectado con otras variantes / clados. En general, las características demográficas y de la enfermedad basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

La Tabla 2 proporciona los resultados del criterio de valoración principal (el porcentaje de sujetos que fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 debido a cualquier causa). Los resultados de eficacia se basan en adultos no vacunados que tenían 18 años de edad 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. Por favor, ver 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 2. Resultados Eficacia en Adultos No-Hospitalizados con COVID-19*

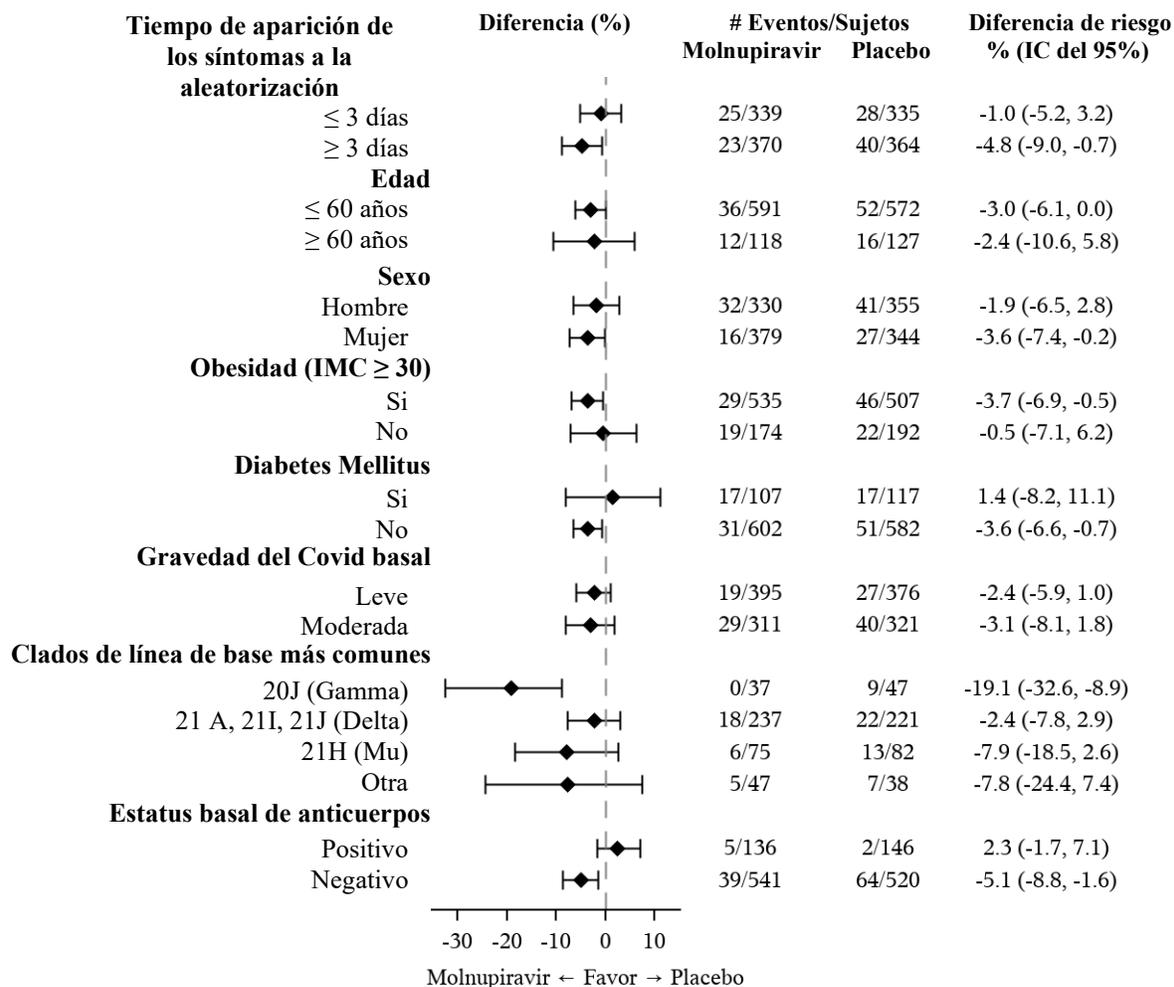
Molnupiravir (N=709) n (%)	Placebo (N=699) n (%)	Diferencia de riesgo ajustada % (95% CI)
Hospitalización por todas las causas ≥ 24 horas por cuidados agudos o muerte hasta el día 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
Mortalidad por todas las causas hasta el día 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	

* La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis intermedio planificado de 762 sujetos. En el análisis intermedio, 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 p bilateral = 0.0024.

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%).

Los análisis se ajustan por el factor de estratificación del tiempo de aparición de los síntomas de COVID-19 (≤ 3 días vs. $a > 3$ [4-5] días).

Figura 1. Resultados de eficacia por subgrupo en adultos no hospitalizados con COVID-19: todos los sujetos aleatorizados



El intervalo de confianza correspondiente se basa en el método de Miettinen & Nurminen.

La población por intención de tratar modificada es la población de análisis de eficacia.

Las muestras de suero de referencia se evaluaron con el ensayo Roche Elecsys anti-N para comprobar la presencia de anticuerpos (IgM, IgG e IgA) contra la proteína de la nucleocápsida del SARS-CoV-2.

Los hallazgos de estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios.

VI. Contraindicaciones

No se han identificado contraindicaciones en base a los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia de molnupiravir.

VII. Precauciones Generales

Hay datos clínicos limitados disponibles para molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se han informado previamente con el uso de molnupiravir.

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios de reproducción en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en humanos sobre el uso de molnupiravir en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Al considerar el uso de molnupiravir para una mujer embarazada, el profesional de la salud que prescribe debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo a la mujer embarazada. Molnupiravir está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el profesional de la salud haya determinado que los beneficios superen los riesgos para la paciente. Si se toma la decisión de usar molnupiravir durante el embarazo, el profesional de la salud que prescribe debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales, y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo fueron comunicados a la persona embarazada.

Awise a las personas en edad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto y que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y sistemática, según corresponda, durante el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final [ver Uso en poblaciones específicas (Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia y Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad)].

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, evalúe si una persona en edad fértil está embarazada o no, si es que está clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de embarazo en pacientes que se sometieron a esterilización permanente, actualmente utilizan un sistema intrauterino o un implante anticonceptivo, o en quienes no es posible el embarazo. En todas las demás pacientes, evaluar si la paciente está embarazada, basándose en el 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 ha tenido una prueba de embarazo negativa. Se recomienda una prueba de embarazo si la persona tiene ciclos menstruales irregulares, no está segura del primer día del último período menstrual o no está usando un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante.

Toxicidad ósea y cartilaginosa

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y cartílagos. Se observó toxicidad ósea y cartilaginosa en ratas después de dosis repetidas [ver Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad]. No se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir en pacientes pediátricos [ver abajo].

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir en pacientes menores de 18 años.

Se observó toxicidad ósea y cartilaginosa en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses en ratas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir en pacientes pediátricos [ver *arriba* y Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad)].

Uso Geriátrico

En MOVE-OUT, no hubo diferencia en la seguridad y tolerabilidad entre pacientes de >65 años de edad y pacientes más jóvenes que fueron tratados con molnupiravir. No se recomienda ajuste de la

dosificación basado en edad. La PK de NHC fue similar en pacientes geriátricos comparado con pacientes más jóvenes (ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de la dosificación en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una ruta importante de eliminación para NHC. En un análisis de PK de la población, el daño renal leve o moderado no tuvo un impacto significativo sobre la PK de NHC. Mientras que la PK de NHC no ha sido evaluada en pacientes con eGFR menores a 30 mL/min/1.73m² o en diálisis, no se espera que la insuficiencia renal severa, e insuficiencia renal terminal (*ESRD*, por las siglas en inglés para end-stage renal disease) tengan un efecto significativo sobre la exposición a NHC [ver Farmacocinética y Farmacodinamia].

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea la mayor ruta de eliminación de NHC, por lo tanto, la insuficiencia hepática es improbable que afecte la exposición a NHC (ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

Programa de vigilancia durante embarazo

Existe un programa de vigilancia durante embarazo que monitorea los resultados del embarazo en las personas expuestas al molnupiravir durante el embarazo. El profesional de la salud que prescribe debe documentar que la paciente embarazada conoció el programa de vigilancia durante embarazo de Merck Sharp & Dohme en pregnantreporting.msd.com. Si la persona embarazada acepta participar en el programa de vigilancia durante embarazo y permite que el profesional de la salud que prescribe divulgue información específica de la paciente a Merck Sharp & Dohme, el profesional de la salud que prescribe debe proporcionar el nombre de la paciente y la información de contacto a Merck Sharp & Dohme. Las personas embarazadas expuestas molnupiravir también pueden informar la exposición poniéndose en contacto con Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Kenilworth, Nueva Jersey, EE. UU. en pregnancyreporting.msd.com.

Resumen de Riesgo

Con base a datos con animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a individuos en gestación. No hay datos disponibles sobre el uso de molnupiravir en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de defectos de nacimiento mayores, abortos o resultados maternos o fetales adversos, por lo tanto, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo (ver Precauciones Generales). En un estudio de reproducción animal, la administración oral de molnupiravir a ratas preñadas durante el período de organogénesis resultó en letalidad embrionaria y teratogenicidad a 8 veces las exposiciones humanas de NHC (N4-hidroxicitidina) en la dosis humana recomendada (DHR o RHD, por las siglas en inglés para recommended human dose) y crecimiento fetal reducido con ≥ 3 veces la exposición humana de NHC en la RHD. La administración oral de molnupiravir a conejas durante el período de organogénesis resultó en pesos corporales fetales reducidos a 18 veces la exposición humana de NHC en la RHD (ver Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad). Al considerar el uso de molnupiravir para una mujer embarazada, el profesional de la salud que prescribe debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo a la mujer embarazada. Molnupiravir solo se puede recetar a una mujer embarazada después de que el

Información para Prescribir Amplia

profesional de la salud que prescribe haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar molnupiravir durante el embarazo, el profesional de la salud que prescribe debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales del uso de molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada (ver Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad). Existen riesgos maternos y fetales asociados con el COVID-19 no tratado durante el embarazo (ver Consideraciones clínicas).

Se desconoce el riesgo histórico estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo histórico de defectos de nacimiento, pérdida, u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo histórico estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

El riesgo materno y / o embrionario / fetal asociado a la enfermedad COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados maternos y fetales adversos, incluyendo preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, rotura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existe información sobre la presencia de molnupiravir o cualquiera de sus metabolitos en la leche humana. Se detectó NHC en el plasma de crías lactantes de ratas lactantes a las que se les administró molnupiravir (ver Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad). Se desconoce si molnupiravir tiene algún efecto sobre el lactante o sobre la producción de leche.

Con base al potencial de reacciones adversas de molnupiravir sobre el lactante, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con molnupiravir y por 4 días después de la última dosis. Una persona que amamanta puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir (ver Precauciones Generales).

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Según estudios en animales, el molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a una persona embarazada.

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, evalúe si una persona en edad fértil está embarazada o no, si es que está clínicamente indicado (ver Precauciones Generales).

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a mujeres con potencial reproductivo usar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda, durante la duración del tratamiento y 4 días posteriores a la última dosis de molnupiravir (ver Precauciones Generales).

Hombres

Información para Prescribir Amplia

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado estudios no clínicos para evaluar completamente el potencial de molnupiravir de afectar a la descendencia de los hombres tratados. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas en edad fértil que utilicen 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 tres meses después de la última dosis de molnupiravir. Se están realizando estudios para comprender el riesgo más allá de los tres meses.

Molnupiravir fue equívoco (ni claramente positivo o negativo) en un ensayo de mutagenicidad *in vivo* de reticulocitos y glóbulos rojos (RBCs, por las siglas en inglés para *red blood cells*) que se utilizan para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas en la médula ósea. El 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 les administró molnupiravir durante 28 días. A diferencia de las células somáticas, las células germinales (óvulos y espermatozoides) transmiten 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 la descendencia de los machos tratados (ver Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad).

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas en el estudio clínico de molnupiravir que avalaron la EUA. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de las versiones de estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Los eventos adversos adicionales asociados con molnupiravir pueden hacerse evidentes con un uso más generalizado.

En general, más de 900 sujetos han estado expuestos a 800 mg de molnupiravir dos veces al día en estudios clínicos. La evaluación de seguridad de molnupiravir está principalmente basada en un análisis de sujetos seguidos hasta el Día 29 en el estudio Fase 3 en pacientes no-hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT) (ver Farmacocinética y Farmacodinamia, Estudios Clínicos).

La seguridad de molnupiravir fue evaluada con base en un análisis interno de un estudio Fase 3 doble-ciego (MOVE-OUT) en el cual 1,411 sujetos no-hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) por hasta 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos reportados mientras los sujetos estuvieron en la intervención del estudio o en el lapso de 14 días de la conclusión / suspensión del estudio de intervención.

La suspensión del estudio de intervención debida a un evento adverso ocurrió en 1% de los sujetos que recibieron molnupiravir y 3% de los sujetos que recibieron placebo. Eventos adversos serios ocurrieron en 7% de los sujetos que recibieron molnupiravir y 10% de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos más graves estuvieron relacionados con COVID-19. Eventos adversos que llevaron a la muerte en los sujetos que recibieron molnupiravir ocurrieron en 2 sujetos (<1%%) y en el 12 (2%) de los sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más comunes en el grupo de tratamiento con molnupiravir en MOVE-OUT se presentan en la Tabla 3, todos ellos fueron Grado 1 (leve) o Grado 2 (moderado).

Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más de o Igual a 1% de los Sujetos que Recibieron Molnupiravir en MOVE-OUT*

	Molnupiravir N=710	Placebo N=701
Diarrea	2%	2%
Náusea	1%	1%
Mareos	1%	<1%

* Las frecuencias de las reacciones adversas están basadas en todos los eventos adversos atribuidos al estudio de intervención por parte del investigador.

Los eventos adversos serios se definen como:

- Muerte o un evento adverso potencialmente fatal;
- Una intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento potencialmente fatal, hospitalización, discapacidad, o anomalía congénita;
- Hospitalización de paciente o prolongación de hospitalización existente;
- Una incapacidad persistente o significativa o interrupción substancial de la capacidad para conducir las funciones normales de la vida; o
- Una anomalía congénita / defecto de nacimiento.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

No se han identificado interacciones medicamentosas basadas en los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado bajo esta EUA.

No se han conducido estudios clínicos de interacción fármaco-fármaco de molnupiravir con medicamentos concomitantes, incluyendo otros tratamientos para COVID-19 leve a moderado, (ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

Anormalidades de Laboratorio

Las anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 3 y 4 en los parámetros químicos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematológicos (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) ocurrieron a una tasa menor o igual al 2% y ocurrieron a una tasa similar a través de los brazos en MOVE-OUT.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Carcinogénesis

Un estudio de carcinogenicidad en ratones con molnupiravir está en curso.

Mutagénesis

Molnupiravir y NHC fueron positivos en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (ensayo Ames) con y sin activación metabólica. Molnupiravir se estudió en 2 modelos de mutagenicidad en roedores *in vivo*. El ensayo de mutagenicidad Pig-a *in vivo* arrojó resultados equívocos. El molnupiravir fue negativo en el ensayo de mutagenicidad en roedores transgénicos Big Blue® (cII Locus).

Información para Prescribir Amplia

Molnupiravir fue negativo para la inducción de daño cromosómico en ensayos de micronúcleo *in vitro* (con y sin activación metabólica) y de micronúcleo de rata *in vivo*. Para evaluar los efectos sobre las células germinales, se planifica un ensayo de mutagenicidad en células germinales masculinas de roedores transgénicos.

Con base en la totalidad de datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento (5 días), molnupiravir presenta un riesgo bajo para genotoxicidad.

Disfunción de la Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño del apareamiento ni sobre el desarrollo embrionario temprano cuando se administró molnupiravir a ratas hembra o macho en exposiciones de NHC aproximadamente de 2 y 6 veces, respectivamente, la exposición humana de NHC en la RHD.

Toxicología y/o Farmacología Animal

Se observó toxicidad ósea y cartilaginosa, que dieron como resultado una transformación alterada del cartílago de crecimiento en hueso nuevo en el fémur y la tibia de ratas en un estudio de toxicidad de 3-meses en > 500 mg/kg/día (5 veces la exposición humana al NHC en la RHD). No hubo toxicidad ósea o cartilaginosa en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratas hasta 500 mg/kg/día (4 y 8 veces la exposición humana al NHC en la RHD en hembras y machos, respectivamente), en perros dosificados durante 14 días hasta 50 mg/kg/día (similar a la exposición humana al NHC en la RHD)

El cartílago de crecimiento no está presente en esqueletos maduros, por lo tanto, los hallazgos en hueso y cartílago no son relevantes para adultos humanos, pero pueden ser relevantes para pacientes pediátricos (ver Precauciones generales).

Se observó toxicidad reversible de la médula ósea relacionada con la dosis que afecta a todas las líneas celulares hematopoyéticas en perros en ≥ 17 mg/kg/día (menos que la exposición humana al NHC en la RHD). Se observaron disminuciones leves en los recuentos de células sanguíneas periféricas y en 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 de la médula ósea ni hematológica en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones con hasta 2000 mg/kg/día (19 veces la exposición humana al NHC en la RHD) y un estudio de toxicidad de 3 meses en ratas con hasta 1,000 mg/kg/día (9 y 15 veces la exposición humana al NHC en la RHD en hembras y machos, respectivamente).

Datos

Datos en animales

Embarazo

En un estudio de desarrollo embriofetal (EFD, por las siglas en inglés para *embryofetal development*) en ratas, se administró molnupiravir oralmente a ratas preñadas con 0, 100, 250, o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (GDs, por las siglas en inglés para gestation days) 6 a 17. Molnupiravir también fue administrado oralmente a ratas preñadas hasta en 1,000 mg/kg/día desde los GDs 6 a 17 en un estudio preliminar de EFD. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas post-implantación, malformaciones del ojo, riñón, esqueleto axial, y variaciones en costillas a 1,000 mg/kg/día (8 veces la exposición humana de NHC en la RHD) y disminución del peso corporal fetal y osificación retardada a >500 mg/kg/día (3 veces la exposición humana al NHC en la RHD). No hubo toxicidad en el desarrollo a <250 mg/kg/día (menos que la exposición humana de NHC en la RHD). Toxicidades maternas

Información para Prescribir Amplia

incluyeron una disminución del consumo de alimento y pérdidas de peso corporal, resultando en el sacrificio temprano de dos de dieciséis animales a 1,000 mg/kg/día, y disminución de la ganancia de peso corporal en 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejas, se administró molnupiravir oralmente a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400, o 750 mg/kg/día desde los GDs 7 a 19. La toxicidad del desarrollo estuvo limitada a pesos corporales fetales reducidos a 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones humanas al NHC en la RHD). No hubo toxicidad del desarrollo a <400 mg/kg/día (7 veces las exposiciones humanas al NHC en la RHD). Toxicidades maternas incluyeron consumo reducido de alimentos y ganancias de peso corporal, y una producción anormal de heces a 750 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administró molnupiravir por vía oral a ratas hembra a dosis de hasta 500 mg / kg / día (similar a la exposición humana al NHC en el RHD) desde el GD6 hasta el día 20 de la lactancia. No se observaron efectos en la descendencia.

Lactancia

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

XIII. Dosis y Vía de Administración

La dosis en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas por 5 días, con o sin alimento (Farmacocinética y Farmacodinamia).

Tome molnupiravir tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas (ver Indicaciones Terapéuticas y Farmacocinética y Farmacodinamia, Estudios Clínicos).

La finalización del ciclo de tratamiento completo de 5 días y el aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública son importantes para maximizar la eliminación viral y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2.

El uso de molnupiravir no está autorizado por más de 5 días consecutivos porque no se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir.

Si el paciente omite una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas posteriores a la hora en que es usualmente ingerida, el paciente deberá tomarla tan pronto como sea posible y reanudar el horario normal de dosificación. Si el paciente olvida una dosis por más de 10 horas, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y, en su lugar, tomar la siguiente dosis en el tiempo regularmente programado. El paciente no deberá duplicar la dosis para compensar una dosis olvidada.

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

Ajustes de dosis en poblaciones específicas

No se recomiendan ajustes de dosis en función de insuficiencia renal o hepática o en pacientes geriátricos (ver Precauciones Generales).

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No hay experiencia humana de sobredosis con molnupiravir. El tratamiento de sobredosis con molnupiravir deberá consistir en medidas de apoyo general que incluyen el monitoreo del estatus clínico del paciente. No se espera que la hemodiálisis resulte en una eliminación efectiva de NHC.

XV. Presentación

Frasco con 40 cápsulas con 200 mg e inserto.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 25 °C.

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y "Incluir correo DPOC"

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. _____ SSA IV

Versión: N/A

RCN: 000021775-MX