

Số: / QĐ-QLD

Hà Nội, ngày tháng năm

QUYẾT ĐỊNH

Về việc ban hành danh mục 01 thuốc sản xuất trong nước
được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 178 bổ sung

CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06/4/2016;

Căn cứ Nghị Quyết số 12/2021/UBTVQH15 ngày 30/12/2021 của Ủy ban thường vụ Quốc hội về việc cho phép thực hiện một số cơ chế, chính sách trong lĩnh vực y tế để phục vụ công tác phòng, chống dịch COVID-19;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20/6/2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành;

Căn cứ Thông tư số 23/2021/TT-BYT ngày 09/12/2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành;

Căn cứ Quyết định số 7868/QĐ-BYT ngày 28/12/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế;

Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký thuốc, Cục Quản lý Dược.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này danh mục 01 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 178 bổ sung (tại Phụ lục I đính kèm). Thuốc có số đăng ký với ký hiệu VD3-181-22 và có hiệu lực 03 năm kể từ ngày ký ban hành Quyết định này.

Điều 2. Cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký thuốc có trách nhiệm thực hiện các quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Quyết định này, quy định tại Điều 3, 4 Thông tư số 32/2018/TT-BYT và các quy định sau:

1. Sản xuất thuốc theo đúng các hồ sơ, tài liệu đã đăng ký với Bộ Y tế và phải in số đăng ký được Bộ Y tế cấp lên nhãn thuốc.

2. Phối hợp với các cơ sở điều trị thực hiện đúng các quy định hiện hành về thuốc kê đơn, theo dõi an toàn, hiệu quả, tác dụng không mong muốn của thuốc trên người Việt Nam và tổng hợp, báo cáo theo quy định tại Điều 5 Thông tư số 32/2018/TT-BYT.

Điều 3. Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương thông báo cho các cơ sở khám chữa bệnh, các cán bộ y tế, các cơ sở cung ứng thuốc trên địa bàn quản lý thực hiện:

1. Thông báo cho bệnh nhân về các lợi ích, rủi ro khi sử dụng thuốc, các phương pháp điều trị, các thuốc khác có thể thay thế thuốc Molnupiravir trong điều trị Covid-19.

2. Tăng cường theo dõi, giám sát, phát hiện, xử trí các trường hợp xảy ra phản ứng có hại của thuốc (nếu có) và gửi báo cáo phản ứng có hại của thuốc về: Trung tâm quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội) hoặc Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh (201B Nguyễn Chí Thanh, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh) theo quy định.

Điều 4. Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Trường Đại học Dược Hà Nội, Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh - Bệnh viện Chợ Rẫy, Trung tâm Dược lý lâm sàng - Trường Đại học Y Hà Nội có trách nhiệm theo dõi, cập nhật và báo cáo về Cục Quản lý Dược những thông tin sau:

1. Thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc chứa Molnupiravir được phê duyệt tại các quốc gia tham chiếu trên thế giới để cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng chung thống nhất cho các thuốc molnupiravir.

2. Thông tin liên quan an toàn, hiệu quả của thuốc chứa Molnupiravir được đánh giá bởi các cơ quan quản lý dược trên thế giới, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và thông tin về sử dụng, tình trạng lưu hành thuốc chứa Molnupiravir trên thế giới.

3. Thông tin liên quan đến báo cáo ADR thuốc, các thông tin an toàn, hiệu quả thuốc lưu hành tại Việt Nam.

Điều 5. Trong quá trình lưu hành thuốc, căn cứ việc theo dõi, cập nhật thông tin về an toàn, hiệu quả của thuốc tại Việt Nam và trên thế giới, Cục Quản lý Dược báo cáo Hội đồng Tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế để quyết định thu hồi giấy đăng ký lưu hành đã cấp này theo quy định tại khoản 1 Điều 58 Luật dược.

Điều 6. Cơ sở đăng ký phải thực hiện cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng theo nội dung của tờ hướng dẫn sử dụng đã được Hội đồng Tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế phê duyệt được ban hành tại Phụ lục III kèm theo Quyết định này.

Điều 7. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 8. Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Giám đốc các đơn vị tại Điều 4, Giám đốc cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký có thuốc tại Điều 1 có trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 8;
- QBT. Đào Hồng Lan (để b/c);
- TT. Đỗ Xuân Tuyên (để b/c);
- Cục Quân y - Bộ Quốc phòng, Cục Y tế - Bộ Công an;
- Cục Y tế GTVT - Bộ Giao thông vận tải;
- Tổng Cục Hải quan - Bộ Tài chính;
- Bảo hiểm xã hội Việt Nam;
- Bộ Y tế: Vụ PC, Cục QLYDCT, Cục QLKCB, Thanh tra Bộ, Văn phòng HĐTV cấp GĐKLH thuốc, NLLT;
- Viện KN thuốc TỰ, Viện KN thuốc TP. HCM;
- Viện Công nghệ dược phẩm QG - Trường ĐH Dược HN;
- Tổng Công ty Dược Việt Nam - Công ty CP;
- Các Bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế;
- Trung tâm mua sắm tập trung thuốc quốc gia;
- Cục QLD: P.QLKDD, P.QLCLT, P.PCTTra, P.QLGT;
- Website;
- Lưu: VT, ĐKT.

CỤC TRƯỞNG

Vũ Tuấn Cường

Phụ lục I
DANH MỤC 01 THUỐC SẢN XUẤT TRONG NƯỚC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ
LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 03 NĂM - ĐỢT 178 BỔ SUNG

(Ban hành kèm theo Quyết định số:/QĐ-QLD ngày tháng năm 2022
của Cục Quản lý Dược)

1. Công ty đăng ký: Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV (Đ/c: Số 27, Đường 3A, Khu công nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, thành phố Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai. - Việt Nam)

1.1 Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV (Đ/c: Số 27, Đường 3A, Khu công nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, thành phố Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai. - Việt Nam)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
1	Molvir 200	Molnupiravir 200mg	Viên nang cứng	6 tháng	TCCS	Hộp 4 vỉ, 10 vỉ x 10 viên	VD3-181-22

Phụ lục II
TRÁCH NHIỆM CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT VÀ CƠ SỞ ĐĂNG KÝ PHẢI
THỰC HIỆN ĐỂ ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG, AN TOÀN, HIỆU QUẢ CỦA
THUỐC

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-QLD ngày tháng năm 2022 của
Cục Quản lý Dược)

1. Thực hiện kiểm tra chất lượng nguyên liệu theo tiêu chuẩn nhà sản xuất và phải đạt yêu cầu mới được đưa vào sản xuất.

2. Tiếp tục nộp hồ sơ nghiên cứu độ ổn định thành phẩm kèm theo dữ liệu gốc (primary data) cho đến khi khoảng thời gian nghiên cứu độ ổn định tối thiểu thực tế đáp ứng theo hướng dẫn của ASEAN về Cục Quản lý Dược theo hình thức thay đổi, bổ sung quy định tại Phụ lục II Thông tư số 32/2018/TT-BYT để được xem xét và cập nhật hạn dùng theo quy định.

Trường hợp thuốc không đạt kết quả nghiên cứu độ ổn định theo đề cương trong hồ sơ đăng ký, cơ sở phải báo cáo ngay về Cục Quản lý Dược để trình Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc xem xét về hạn dùng của thuốc.

3. Thực hiện việc lấy mẫu kiểm tra chất lượng của thành phẩm theo tiêu chuẩn đã xây dựng tại các thời điểm lấy mẫu theo dõi độ ổn định ở điều kiện dài hạn và lão hóa cấp tốc ở 0, 3, 4, 5, 6 tháng và báo cáo về Cục Quản lý Dược kèm theo dữ liệu gốc (primary data) để giám sát. Sau thời điểm 6 tháng, thực hiện việc lấy mẫu để theo dõi độ ổn định trong điều kiện dài hạn theo quy định hiện hành.

4. Thực hiện việc thẩm định quy trình sản xuất trên lô thương mại theo đúng hồ sơ đăng ký thuốc đã được duyệt. Trong trường hợp kết quả thẩm định không đáp ứng quy định phải báo cáo ngay về Cục Quản lý Dược để trình Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc xem xét, xử lý theo quy định.

5. Thực hiện theo dõi về chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc khi đưa ra lưu hành trên thị trường và báo cáo, cập nhật thông tin cho cơ quan có thẩm quyền các thông tin về chất lượng, an toàn, hiệu quả liên quan đến thuốc trong quá trình lưu hành trên thị trường.

Phụ lục 3

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐƯỢC HỘI ĐỒNG TƯ VẤN CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC VÀ NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC PHÊ DUYỆT

(Ban hành kèm theo Quyết định số:/QĐ-QLD ngày tháng năm 2022
của Cục Quản lý Dược)

Rx “Thuốc bán theo đơn”

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

<<TÊN THUỐC>>

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên <<TÊN THUỐC>> có chứa:

Thành phần hoạt chất:

MolnupiravirX00 mg

Thành phần tá dược: <<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

2. DẠNG BẢO CHẾ

<<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

Mô tả sản phẩm: <<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

3. CHỈ ĐỊNH

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

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người trưởng thành:

- Liều khuyến cáo: Uống 800 mg molnupiravir (.....viên) mỗi 12 giờ trong 5 ngày.

- Độ an toàn và hiệu quả của molnupiravir khi sử dụng trong khoảng thời gian dài hơn 5 ngày chưa được xác định (Xem mục 12 phần *Đặc tính dược lực học*).

Nên uống molnupiravir sớm nhất có thể sau khi được chẩn đoán mắc COVID-19 và trong vòng 5 ngày kể từ khi bắt đầu khởi phát triệu chứng (Xem mục 12 phần *Đặc tính dược lực học*).

Quên uống thuốc:

Nếu quên một liều molnupiravir trong vòng 10 giờ so với thời điểm cần sử dụng thuốc, bệnh nhân nên uống ngay khi có thể và tiếp tục uống thuốc theo chế độ liều thông thường.

Nếu quên một liều quá 10 giờ, bệnh nhân không nên uống lại liều đã quên mà cần uống liều kế tiếp theo lịch trình. Không dùng gấp đôi liều để bù lại liều đã quên.

Giới hạn sử dụng

- Không được sử dụng molnupiravir quá 5 ngày liên tiếp.
- Không được sử dụng molnupiravir để dự phòng trước hay sau phơi nhiễm.
- Không sử dụng để điều trị khởi đầu cho bệnh nhân cần nhập viện do COVID-19. Do chưa ghi nhận lợi ích của molnupiravir khi khởi đầu sử dụng ở đối tượng bệnh nhân này. Các bệnh nhân đã được sử dụng molnupiravir trước khi nhập viện có thể tiếp tục sử dụng thuốc cho đủ liệu trình điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi

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

Người bị suy thận

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

Người bị suy gan

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

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của molnupiravir ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này. Khuyến cáo không nên sử dụng thuốc cho đối tượng này.

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Nên uống nguyên viên thuốc với đủ lượng nước (ví dụ: 1 cốc nước). Không mở, nghiền hoặc nhai viên thuốc.

5. CHÓNG CHỈ ĐỊNH

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Cảnh báo

Dữ liệu lâm sàng của molnupiravir còn hạn chế. Các phản ứng có hại nghiêm trọng và không mong muốn có thể xảy ra khi sử dụng molnupiravir chưa được ghi nhận.

Độc tính đối với phôi và thai

Dựa trên những phát hiện từ các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, molnupiravir có thể gây hại cho bào thai khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Không sẵn có dữ liệu trên người về việc sử dụng molnupiravir ở phụ nữ mang thai để đánh giá nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy thai hoặc hậu quả bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi; do đó molnupiravir không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Cần tư vấn cho những người đang độ tuổi sinh đẻ về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi và cần sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp, thống nhất và hiệu quả (nếu có thể) trong khi điều trị với molnupiravir

và trong 4 ngày sau liều cuối cùng (Xem mục 4 Phần *Sử dụng trong các đối tượng đặc biệt*, mục 7 Phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú*, mục 12 Phần *Đặc tính dược lực học*).

Nếu có chỉ định lâm sàng sử dụng molnupiravir, cần đánh giá liệu bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản có khả năng mang thai hay không trước khi bắt đầu điều trị. Không cần xác nhận tình trạng mang thai ở những bệnh nhân đã triệt sản vĩnh viễn, đang đặt vòng hoặc cấy que tránh thai, hoặc những người không thể mang thai. Đối với tất cả các bệnh nhân khác, đánh giá xem bệnh nhân có mang thai hay không dựa trên ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt cuối ở những người có chu kỳ kinh nguyệt đều đặn, đang sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp, thống nhất và hiệu quả hay đã thử thai âm tính. Nên thử thai nếu bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt không đều, không chắc chắn về ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt cuối cùng hoặc không sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp, hiệu quả.

Độc tính đối với xương và sụn

Không được sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi vì thuốc có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của xương và sụn. Độc tính trên xương và sụn đã được quan sát thấy ở chuột sau khi sử dụng liều nhắc lại (Xem mục 14 Phần *Dữ liệu tiền lâm sàng*). Độ an toàn và hiệu quả của molnupiravir chưa được xác định ở quần thể bệnh nhân nhi (Xem mục 4 Phần *Cách dùng và liều dùng*).

Phản ứng quá mẫn bao gồm phản vệ

Phản ứng quá mẫn bao gồm phản vệ, đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng molnupiravir. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng quá mẫn hoặc phản vệ, ngừng ngay việc sử dụng molnupiravir và điều trị bằng thuốc/hoặc biện pháp chăm sóc hỗ trợ phù hợp.

Thân trong

Khi sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Trước khi bắt đầu điều trị bằng molnupiravir, cần đánh giá bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản có mang thai hay không, nếu thuốc được chỉ định lâm sàng (Xem mục 6 Phần *Cảnh báo*).

Tư vấn cho những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp và hiệu quả, có thể áp dụng trong thời gian điều trị và trong 4 ngày sau liều molnupiravir cuối cùng (Xem mục 6 Phần *Cảnh báo*).

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

Chưa xác định được molnupiravir có ảnh hưởng đến tinh trùng hay không. Mặc dù nguy cơ được cho là thấp, các nghiên cứu trên động vật đánh giá đầy đủ khả năng ảnh hưởng của molnupiravir đến con của động vật giống đực sử dụng molnupiravir vẫn chưa hoàn thành. Cần tư vấn cho nam giới hoạt động tình dục với phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng một biện pháp tránh thai phù hợp và hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất 3 tháng sau liều molnupiravir cuối cùng.

Nguy cơ ảnh hưởng đến sinh sản sau 3 tháng kể từ liều molnupiravir cuối cùng cũng chưa được xác định. Các nghiên cứu tìm hiểu nguy cơ này đang được thực hiện.

Tá được

<<Bổ sung cảnh báo tá được có trong công thức bào chế (nếu có)>>

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

Phụ nữ mang thai

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

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

Khi các biện pháp điều trị kháng vi rút khác không sẵn có, phụ nữ mang thai mắc COVID-19 có nguy cơ tiến triển COVID-19 nặng có thể được cân nhắc sử dụng molnupiravir sau khi được thông tin đầy đủ về nguy cơ, đặc biệt ở bệnh nhân trong thai kỳ đã qua giai đoạn hình thành phôi (trên 10 tuần tuổi). Trong trường hợp này, bác sĩ điều trị cần ghi chép trao đổi về nguy cơ và lợi ích và đảm bảo bệnh nhân đồng ý với lựa chọn điều trị này.

Phụ nữ cho con bú

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

Dữ liệu

Khi molnupiravir được sử dụng cho chuột đang cho con bú với liều ≥ 250 mg/kg/ngày trong nghiên cứu phát triển trước và sau khi sinh, chất chuyển hóa NHC đã được phát hiện trong huyết tương của chuột con đang bú mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, khả năng giao phối hoặc sự phát triển phôi sớm khi molnupiravir được sử dụng cho chuột cống cái hoặc chuột cống đực ở mức phơi nhiễm NHC tương ứng khoảng 2 và 6 lần so với mức phơi nhiễm NHC ở người với liều khuyến cáo cho người (RHD: Recommended Human Dose)

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ THUỐC

Tương tác của thuốc

Hiện chưa có tương tác thuốc được xác định dựa trên dữ liệu hạn chế hiện có. Các nghiên cứu tương tác thuốc với molnupiravir trên lâm sàng chưa được thực hiện. Molnupiravir bị thủy phân thành NHC trước khi được hấp thu vào hệ tuần hoàn. Sự hấp thu NHC và chất chuyển hóa NHC-TP được thực hiện qua trung gian của cùng các con đường liên quan đến chuyển hóa pyrimidin nội sinh. NHC không phải là chất nền của enzym chuyển hóa cơ bản thuốc chính hoặc chất vận chuyển chính. Do đó, molnupiravir hay NHC ít có khả năng tương tác với thuốc sử dụng đồng thời.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy trong nghiên cứu lâm sàng của molnupiravir được trình bày trong Bảng 1. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng này không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế. Các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến molnupiravir có thể trở nên rõ ràng khi sử dụng rộng rãi hơn.

Nhìn chung, hơn 900 bệnh nhân đã được uống molnupiravir 800 mg x 2 lần/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng. Đánh giá tính an toàn của molnupiravir chủ yếu dựa trên phân tích từ các bệnh nhân không nhập viện mắc COVID-19 được theo dõi đến ngày 29 trong nghiên cứu Giai đoạn 3 (MOVE-OUT) (Xem Mục 12. *Dược lực học, Phần An toàn và hiệu quả lâm sàng*)

Độ an toàn của molnupiravir được đánh giá dựa trên phân tích của thử nghiệm mù đôi Giai đoạn 3 (MOVE-OUT), trong đó 1411 bệnh nhân không nhập viện mắc COVID-19 được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng molnupiravir (N = 710) hoặc giả dược (N = 701) tối đa đến 5 ngày. Các biến cố bất lợi được báo cáo khi các bệnh nhân đang tham gia nghiên cứu hoặc trong vòng 14 ngày sau khi hoàn thành/ngừng nghiên cứu.

Việc ngừng nghiên cứu do một biến cố bất lợi xảy ra ở 1% bệnh nhân dùng molnupiravir và 3% bệnh nhân dùng giả dược. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 7% bệnh nhân dùng molnupiravir và 10% dùng giả dược; các biến cố bất lợi nghiêm trọng nhất có liên quan đến COVID-19. Các biến cố bất lợi dẫn đến tử vong xảy ra ở 2 bệnh nhân (< 1%) dùng molnupiravir và 12 bệnh nhân (2%) dùng giả dược.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở nhóm điều trị bằng molnupiravir trong MOVE-OUT được trình bày trong Bảng 1, tất cả đều ở Cấp độ 1 (nhẹ) hoặc Cấp độ 2 (vừa).

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn xảy ra \geq 1% bệnh nhân dùng molnupiravir trong MOVE-OUT*

	Molnupiravir (N = 710)	Placebo (N = 701)
Tiêu chảy	2%	2%
Buồn nôn	1%	1%
Chóng mặt	1%	1%
* Tần suất của các tác dụng không mong muốn dựa trên tất cả các biến cố bất lợi được nghiên cứu viên cho là liên quan đến nghiên cứu.		

Các bất thường trong xét nghiệm

Các bất thường Cấp độ 3 và 4 được lựa chọn trong xét nghiệm về hóa sinh (alanin aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinin và lipase) và huyết học (hemoglobin, tiểu cầu và bạch cầu) đều xảy ra với tỷ lệ \leq 2% và tương tự tỷ lệ giữa các nhóm nghiên cứu trong MOVE-OUT.

Theo dõi hậu mại:

Các rối loạn hệ thống miễn dịch:

- Mẫn cảm, phản vệ, phù mạch.

11. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Chưa có trường hợp được ghi nhận sử dụng quá liều molnupiravir trên người. Nếu sử dụng thuốc quá liều cần xử trí bằng các biện pháp hỗ trợ chung, bao gồm theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thăm phân máu không mang lại hiệu quả trong việc đào thải NHC (N-hydroxycytidin).

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng vi rút tác dụng toàn thân, kháng vi rút trực tiếp

Mã ATC: chưa được phân loại

Cơ chế hoạt động:

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

Hoạt tính kháng vi rút

Trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào, NHC có hoạt tính chống lại SARS-CoV-2 với nồng độ hiệu quả 50% (EC₅₀) trong khoảng 0,67 đến 2,66 μM trên tế bào A-549 và với nồng độ trong khoảng 0,32 đến 2,03 μM trên tế bào Vero E6. NHC có hoạt tính tương tự trên các biến thể SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma), và B.1.617.2 (Delta) với các giá trị EC₅₀ tương ứng lần lượt là 1,59; 1,77; 1,32 và 1,68 μM. Không quan sát thấy ảnh hưởng của NHC trên hoạt tính kháng vi rút *in-vitro* chống lại SARS-CoV-2 khi thử nghiệm kết hợp NHC với abacavir, emtricitabin, hydroxycloquin, lamivudin, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir, hay tenofovir.

Tác dụng dược lực học

Mối liên quan giữa NHC và NHC-TP nội bào với hiệu quả kháng vi rút chưa được đánh giá trên lâm sàng.

Kháng thuốc

Không có sự thay thế acid amin trong SARS-CoV-2 liên quan đến kháng NHC được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 đánh giá khả năng điều trị COVID-19 của molnupiravir. Các nghiên cứu đánh giá tính kháng chọn lọc với NHC của SARS-CoV-2 trong nuôi cấy tế bào chưa được hoàn thành.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Dữ liệu lâm sàng này dựa trên dữ liệu từ 1433 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong thử nghiệm MOVE-OUT giai đoạn 3 (NCT04575597). Đây là một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược, ngẫu nhiên nghiên cứu khả năng điều trị của molnupiravir trên các bệnh nhân không nhập viện mắc COVID-19 nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển nặng hoặc nhập viện.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối với các đối tượng tham gia đủ điều kiện là đủ 18 tuổi trở lên và có một hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ được xác định trước bao gồm: 60 tuổi trở lên, đái tháo đường, béo phì (BMI ≥ 30 kg/m²), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có triệu chứng, chưa được tiêm vắc xin phòng SARS-CoV-2 và những người đã được xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 với các triệu chứng khởi phát trong vòng 5 ngày. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1: 1 để nhận 800 mg molnupiravir hoặc giả dược, uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày.

Về cơ bản, ở tất cả các bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa, độ tuổi trung bình là 43 tuổi (phạm vi: từ 18 đến 90 tuổi); 17% bệnh nhân trên 60 tuổi và 3% từ 75 tuổi trở lên; 49% bệnh nhân là nam giới; 57% là người da trắng, 5% da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 3% châu Á, 50% gốc Tây Ban Nha hoặc Mỹ La-

tính. Phần lớn các bệnh nhân đăng ký tham gia từ các địa điểm ở Châu Mỹ La-tinh (46%) và Châu Âu (33%); 12% đăng ký ở Châu Phi, 6% đăng ký ở Bắc Mỹ và 3% đăng ký ở Châu Á. Bốn mươi tám phần trăm bệnh nhân được dùng molnupiravir hoặc giả dược trong vòng 3 ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng của COVID-19. Các yếu tố nguy cơ phổ biến nhất là béo phì (74%), trên 60 tuổi (17%) và đái tháo đường (16%). Trong số 792 bệnh nhân (55% tổng bệnh nhân nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên) có kết quả xác định chủng/biến thể SARS-CoV-2 ban đầu, 58% nhiễm Delta (chủng B.1.617.2 và AY), 20% nhiễm Mu (B.1.621), 11% nhiễm Gamma (P.1), và phần còn lại bị nhiễm các biến thể/chủng khác. Nhìn chung, các đặc điểm nhân khẩu học và tình trạng bệnh được phân bố cân đối giữa các nhóm điều trị.

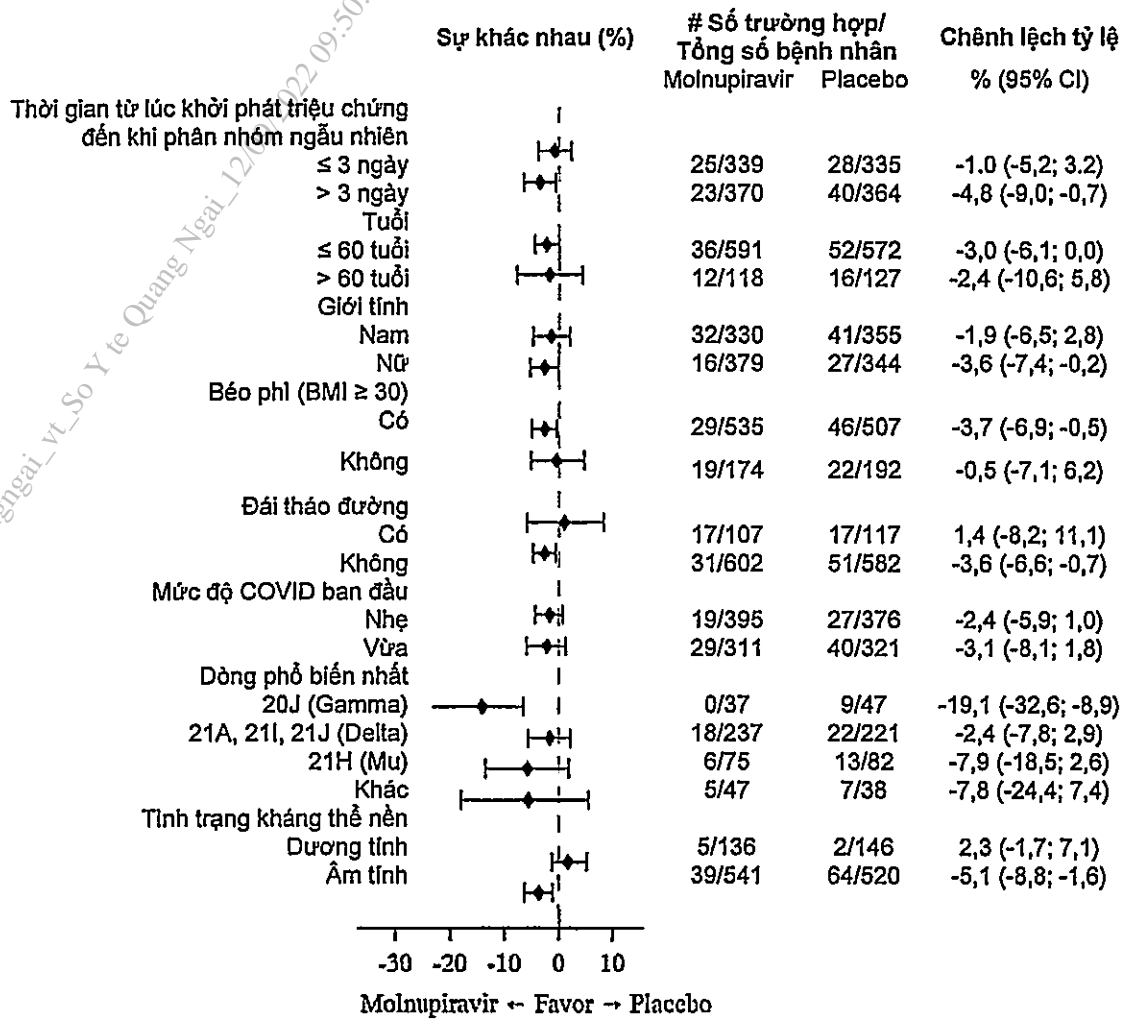
Bảng 2 cung cấp kết quả của điểm kết thúc chính (tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nhập viện hoặc tử vong trong vòng 29 ngày do bất kỳ nguyên nhân nào). Kết quả về hiệu quả dựa trên nhóm người trưởng thành chưa được tiêm vắc xin phòng đủ 18 tuổi trở lên và có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được xác định trước đối với sự tiến triển của bệnh: trên 60 tuổi, đái tháo đường, béo phì (BMI ≥ 30 kg/m²), bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch nghiêm trọng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc ung thư đang tiến triển. Dữ liệu trên một số phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành tình trạng nhiễm COVID-19 nghiêm trọng theo định nghĩa của CDC¹ chưa có sẵn.

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

Molnupiravir (N=709)	Giả dược (N=699)	Chênh lệch nguy cơ % (95% CI)
n (%)	n (%)	
Tất cả các nguyên nhân dẫn đến nhập viện để điều trị tích cực ≥ 24 giờ hoặc tử vong trong 29 ngày		
48 (6,8%)	68 (9,7%)	-3,0% (-5,9%, -0,1%)
Tất cả các nguyên nhân dẫn đến tử vong trong 29 ngày		
1 (0,1%)	9 (1,3%)	
* Việc xác định hiệu quả chính dựa trên phân tích giữa kỳ theo kế hoạch của 762 bệnh nhân. Tại phân tích giữa kỳ, 7,3% bệnh nhân dùng molnupiravir phải nhập viện hoặc tử vong trong 29 ngày (28/385), so với 14,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (53/377). Chênh lệch rủi ro điều chỉnh là -6,8% với khoảng tin cậy 95% là (-11,3%, -2,4%) và 2-sided p-value = 0,0024.		
Mức giảm nguy cơ tương đối điều chỉnh của molnupiravir so với giả dược cho tất cả các bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên là 30% (CI 95%: 1%, 51%). Các phân tích được điều chỉnh bởi yếu tố phân tầng theo thời gian khởi phát triệu chứng COVID-9 (≤ 3 ngày so với > 3 [4, 5] ngày).		

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

Hình 1. Kết quả hiệu quả trên các phân nhóm ở người lớn không nhập viện với COVID-19 - Tất cả các bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên



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

Dân số dự định điều trị là dân số phân tích hiệu quả.

Các mẫu huyết thanh ban đầu được đánh giá bằng xét nghiệm Roche Elecsys anti-N để kiểm tra sự hiện diện của các kháng thể (IgM, IgG và IgA) chống lại protein nucleocapsid của SARS-CoV-2. Các phát hiện trong các phân tích nhóm nhỏ này được xem như thăm dò.

Quản thể bệnh nhân nhi

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

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Molnupiravir là một tiền chất 5'-isobutyrate, được thủy phân thành NHC trước khi hấp thu vào hệ tuần hoàn. Đặc tính dược động học của NHC trên bệnh nhân khỏe mạnh và bệnh nhân mắc COVID-19 tương tự nhau.

Các thông số dược động học của NHC ở trạng thái ổn định sau khi uống 800 mg molnupiravir mỗi 12 giờ được thể hiện trong Bảng 3.

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

Trung bình NHC (%CV)		
AUC _{0-12 giờ} (ng×giờ/ml)*	C _{max} (ng/ml) †	C _{12 giờ} (ng/ml)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)
%CV: Hệ số biến thiên. * Các giá trị thu được từ phân tích dược động học trên quần thể † Các giá trị thu được từ một nghiên cứu giai đoạn 1 trên các bệnh nhân khỏe mạnh.		

Hấp thu

Sau khi uống liều 800 mg, 2 lần/ngày, thời gian trung bình đạt nồng độ đỉnh của NHC (T_{max}) là 1,5 giờ.

Phân bố và Chuyển hóa

NHC không liên kết với protein huyết tương.

Thải trừ

Thời gian bán thải của NHC xấp xỉ 3,3 giờ. Không quá 3% liều được bài tiết dưới dạng NHC trong nước tiểu ở người khỏe mạnh.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt khác

Giới tính, chủng tộc, tuổi:

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

Bệnh nhân nhi

Molnupiravir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân nhi.

Suy thận

Thải trừ qua thận không phải là con đường thải trừ chính của NHC. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận ở tất cả các mức độ suy thận. Trong một phân tích dược động học, suy thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng có ý nghĩa trên đặc tính dược động học của NHC. Đặc tính dược động học của molnupiravir và NHC không được đánh giá ở bệnh nhân có độ lọc cầu thận eGFR < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân đang được thẩm phân máu (Xem mục 4 phần *Liều dùng, cách dùng*)

Suy gan

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

14. DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính chung

Độc tính tủy xương có thể hồi phục, liên quan đến liều, ảnh hưởng đến tất cả các dòng tế bào tạo máu được quan sát thấy ở chó với liều ≥ 17 mg/kg/ngày (gấp 0,4 lần mức phơi nhiễm NHC người ở liều khuyến cáo cho người (RHD)). Giảm nhẹ tế bào máu ngoại vi và tiểu cầu sau 7 ngày điều trị bằng molnupiravir tiến triển thành các thay đổi huyết học nghiêm trọng hơn sau 14 ngày điều trị. Độc tính tủy xương và độc tính huyết học đều không được ghi nhận thấy trong một nghiên cứu về độc tính kéo dài 1 tháng ở chuột lên đến 2000 mg / kg/ ngày (gấp 19 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho

người) và nghiên cứu độc tính kéo dài 3 tháng ở chuột với liều lên đến 1000 mg/kg/ngày (9,3 và 15 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người tương ứng trên nữ và nam).

Độc tính trên xương và sụn, bao gồm sự gia tăng độ dày của sụn tiếp hợp tăng trưởng và sụn đầu xương cùng với sự giảm của xương xốp đã được quan sát thấy ở xương đùi và xương chày của chuột đang phát triển nhanh chóng trong một nghiên cứu độc tính trong 3 tháng ở liều ≥ 500 mg/kg/ngày (5,4 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Không có độc tính đối với xương hoặc sụn trong một nghiên cứu về độc tính kéo dài 1 tháng ở chuột đang phát triển nhanh chóng lên đến 500 mg/kg/ngày (gấp 4,2 và 7,8 lần mức phơi nhiễm NHC ở mức liều khuyến cáo cho người ở nữ và nam), ở chó với liều trong 14 ngày lên đến 50 mg/kg/ngày (gấp 1,6 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người), hoặc trong một nghiên cứu độc tính kéo dài 1 tháng ở chuột với liều lên đến 2000 mg/kg/ngày (gấp 19 lần mức phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Người trưởng thành không còn sụn tăng trưởng trong xương, do đó, các phát hiện về xương và sụn không có liên quan với người trưởng thành. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này đối với bệnh nhi chưa được biết rõ.

Ung thư

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của molnupiravir chưa được thực hiện.

Đột biến gen

Molnupiravir và NHC dương tính trong xét nghiệm đột biến ngược của vi khuẩn *in vitro* (xét nghiệm Ames) có và không có hoạt hóa chuyển hóa. Trong 2 mô hình gây đột biến gen riêng biệt trên động vật gặm nhấm (thử nghiệm gây đột biến gen Pig-a và thử nghiệm gây đột biến gen Big Blue® (cII Locus) Khảo nghiệm động vật gặm nhấm chuyển gen), molnupiravir không gây ra tỷ lệ đột biến tăng lên so với động vật đối chứng trước đây không được điều trị, và do đó không gây đột biến *in vivo*. Molnupiravir âm tính với cảm ứng tổn thương nhiễm sắc thể trong xét nghiệm vi nhân *in vitro* (có và không có hoạt hóa chuyển hóa) và xét nghiệm vi nhân chuột cống *in vivo*. Dựa trên toàn bộ dữ liệu về độc tính gen, molnupiravir được dự đoán có nguy cơ gây độc tính gen hoặc gây đột biến gen thấp khi sử dụng trên lâm sàng.

Tổn thương khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, khả năng giao phối hoặc phát triển sớm của phôi khi sử dụng molnupiravir ở chuột cống cái hay chuột cống đực lần lượt ở mức độ phơi nhiễm NHC xấp xỉ gấp 2 đến 6 lần mức độ phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người (RHD).

Sự phát triển

Trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai (EFD: embryofetal development) ở chuột, molnupiravir được dùng đường uống cho chuột mang thai ở liều 0, 100, 250, hoặc 500 mg/kg/ngày kể từ ngày mang thai (GDs) thứ 6 đến 17. Molnupiravir cũng được dùng đường uống cho chuột mang thai với liều lượng lên đến 1000 mg/kg/ngày từ ngày mang thai thứ 6 đến 17 trong một nghiên cứu EFD sơ bộ. Độc tính phát triển bao gồm mất phôi sau khi làm tổ, dị tật mắt, thận và xương trục, và các biến thể xương sườn ở mức 1000 mg/kg/ngày (gấp 8 lần mức phơi nhiễm NHC ở người ở RHD) và giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và chậm quá trình hóa xương ở liều ≥ 500 mg/kg/ngày (gấp 2,9 lần mức phơi nhiễm NHC của người ở RHD). Không có độc tính phát triển ở mức liều ≤ 250 mg/kg/ngày (gấp 0,8 lần mức người phơi nhiễm NHC ở liều khuyến cáo cho người). Độc tính đối với động vật mẹ bao gồm giảm tiêu thụ thức ăn và giảm trọng lượng cơ thể, dẫn đến việc cá thể động vật tử vong sớm ở liều 1000 mg/kg/ngày và giảm sự tăng trọng lượng cơ thể ở liều 500 mg/kg/ngày.

Trong một nghiên cứu sự phát triển phôi thai (EFD) ở thỏ, thỏ mẹ được cho uống molnupiravir liều 0, 125, 400 và 750 mg/kg/ngày từ ngày thai thứ 7 đến 19. Độc tính trên sự phát triển chỉ là giảm trọng lượng thai nhi ở liều 750 mg/kg/ngày (gấp 18 lần nồng độ phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người). Không có độc tính trên sự phát triển xuất hiện ở liều 400 mg/kg/ngày (gấp 7 lần nồng độ phơi nhiễm NHC ở người khi dùng liều khuyến cáo cho người). Độc tính trên thỏ mẹ bao gồm giảm tiêu thụ thức ăn, giảm sự tăng cân và ra phân bất thường ở liều 750 mg/kg/ngày.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

<<Theo thông tin trong hồ sơ đề nghị cấp GĐKLH đã được phê duyệt>>

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

17. HẠN DÙNG

<<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

<<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất thuốc: <<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

Địa chỉ: <<Theo thông tin đã được phê duyệt>>

Điện thoại:

Fax:

Email:

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