**RINOVIR® 400**

**MOLNUPIRAVIR 400 mg**

 **Fórmula**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

**Molnupiravir………........……. 400 mg**

**Excipientes………...……......…. c.s.p.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiviral para uso sistémico.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: Aún no asignado.

Mecanismo de acción:

El molnupiravir es un profármaco que se metaboliza en el análogo de ribonucleósido N-hidroxicitidina (NHC) que se distribuye en las células donde se fosforila para formar el ribonucleósido trifosfato farmacológicamente activo (NHC-TP). NHC-TP actúa mediante un mecanismo conocido como catástrofe de error viral. La incorporación de NHC-TP en el ARN viral por la ARN polimerasa viral, da como resultado una acumulación de errores en el genoma viral que conducen a la inhibición de la replicación.

Actividad antiviral

El NHC fue activo en ensayos de cultivo celular contra SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas al 50% (CE50) que variaban 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 una actividad similar contra las variantes B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) y B.1.617.2 (Delta) del SARS-CoV-2 con valores de CE50 de 1,59, 1,77 y 1,32 y 1,68 μM, respectivamente. No se observó ningún impacto en la actividad antiviral in vitro del NHC contra el SARS-CoV-2 cuando se probó el NHC en combinación con abacavir, emtricitabina, hidroxicloroquina, lamivudina, nelfinavir, remdesivir, ribavirina, sofosbuvir o tenofovir.

Efectos farmacodinámicos

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

Resistencia

No se han identificado sustituciones de aminoácidos en el SARS-CoV-2 asociadas con la resistencia al NHC en los ensayos 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.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos clínicos se basan en un análisis intermedio de datos de 775 sujetos asignados al azar en el ensayo de fase 3 MOVe-OUT. MOVe-OUT fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que estudió el molnupiravir para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve a moderado que tenían 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: 60 años de edad o más, diabetes, obesidad (IMC> 30), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. El estudio incluyó a 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 los síntomas dentro de los 5 días posteriores a la inscripción. Los sujetos fueron asignados al azar 1:

Al inicio del estudio, en todos los sujetos asignados al azar, la edad media fue de 44 años (rango: 18 a 88 años); El 14% de los sujetos tenía 60 años o más y el 3% tenía más de 75 años; El 52% de los sujetos eran hombres; 52% eran blancos, 6% negros o afroamericanos, 2% asiáticos; El 58% eran hispanos o latinos. El cuarenta y nueve 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 (77%), la edad de 60 años o más (14%) y la diabetes (14%). En general, las características demográficas y de la enfermedad basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

La Tabla 1 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). El tratamiento con Molnupiravir resultó en una reducción de 6,8 puntos porcentuales en el riesgo de hospitalización o muerte (aproximadamente 50% de reducción del riesgo relativo). Los 8 sujetos que murieron hasta el día 29 estaban en el grupo de placebo y fueron hospitalizados antes de su muerte.

Tabla 1: Resultados provisionales de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19.



\* Riesgo de diferencia de molnupiravir-placebo basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por el tiempo de aparición de los síntomas de COVID-19 (≤3 días versus> 3 [4-5] días).

(†) Definido como ≥24 horas de atención aguda en un hospital o centro de atención aguda (p. Ej., Sala de emergencias).

(‡) Los sujetos con estado desconocido en el día 29 se cuentan como resultado de hospitalización por todas las causas o muerte en el análisis de eficacia.

Nota: Todos los sujetos que murieron hasta el día 29 fueron hospitalizados antes de morir.

Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos, incluida la edad (> 60 años), las afecciones médicas de riesgo (p. Ej., Obesidad, diabetes) y las variantes del SARS-CoV-2.

Propiedades farmacocinéticas:

El molnupiravir es un profármaco de isobutirato 5´ que se hidroliza a NHC antes de alcanzar la circulación sistémica. La farmacocinética de NHC es similar en sujetos sanos y pacientes con COVID-19.

La farmacocinética del NHC en el estado de equilibrio después de la administración de 800 mg de molnupiravir cada 12 horas se proporciona a continuación en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Farmacocinética de NHC después de la administración de 800 mg de Molnupiravir cada 12 horas



(% CV) Coeficiente de variación geométrico.

\* Los valores se obtuvieron a partir del análisis farmacocinético poblacional.

(†) Los valores se obtuvieron de un estudio de fase 1 de sujetos sanos.

Absorción

Después de la administración oral dos veces al día de 800 mg de molnupiravir, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de NHC (Tmax) fue de 1,5 horas.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 200 mg de molnupiravir con una comida rica en grasas resulta en una reducción del 35% en las concentraciones máximas de NHC (Cmax), el AUC no se ve afectado significativamente.

Distribución

El NHC no se une a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

La vida media efectiva del NHC es de aproximadamente 3,3 horas.

La fracción de dosis excretada como NHC en la orina fue ≤3% en participantes sanos.

Otras poblaciones especiales

Género, raza y edad

El análisis farmacocinético de la población muestra que la edad, el sexo, la raza y la etnia no influyen de forma significativa en la farmacocinética del NHC.

Pacientes pediátricos

Molnupiravir no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal no es una vía de eliminación significativa para el NHC. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

En un análisis farmacocinético poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética de los NHC. No se ha evaluado la farmacocinética de molnupiravir y NHC en pacientes con TFG e inferior a 30 mL / min o en diálisis (ver Posología y Modo de uso).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de molnupiravir y NHC en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una vía principal de eliminación del NHC, por lo que es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición al NHC.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver Posología y Modo de uso).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Molnupiravir está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por COVID-19 en adultos con una prueba de diagnóstico de SARS-COV-2 positiva y que tienen al menos un factor de riesgo de desarrollar una enfermedad grave (ver Posología y Modo de uso y Propiedades farmacocinéticas para obtener información sobre posología y límites de la población del ensayo clínico).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Molnupiravir es de 800 mg (dos comprimidos recubiertos de 400 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir cuando se administra durante períodos superiores a 5 días (ver Propiedades farmacodinámicas).

Molnupiravir debe administrarse lo antes 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 Propiedades farmacodinámicas).

Dosis perdida

Si el paciente omite una dosis de Molnupiravir dentro de las 10 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal.

Si un paciente omite una dosis por más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

El paciente no debe duplicar la dosis para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Anciano

No es necesario ajustar la dosis de Molnupiravir en función de la edad (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Molnupiravir en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Modo de uso

Para uso oral.

Molnupiravir se puede administrar con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteras con una cantidad suficiente de líquido (p. Ej., Un vaso de agua). No se deben triturar ni masticar.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 2 comprimidos recubiertos, es decir, esencialmente "exento de sodio".

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis intermedio de un ensayo de fase 3 de sujetos con COVID-19 leve a moderado tratados con molnupiravir (n = 386), las reacciones adversas más comunes (≥1% de los sujetos) notificadas durante el tratamiento y durante 14 días después de la última dosis, fueron: diarrea (3%), náuseas (2%), mareos (1%) y dolor de cabeza (1%), todos los cuales fueron de Grado 1 (leve) o Grado 2 (moderado).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes (≥1 / 10); frecuentes (≥1 / 100 a <1/10); poco frecuentes (≥1 / 1.000 a <1/100); raras (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Mareos y dolor de cabeza

Desordenes gastrointestinales:

Frecuente: Diarrea, Náuseas

Poco frecuente: Vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuente: Erupción y Urticaria

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

No se han identificado interacciones medicamentosas en base a los limitados datos disponibles. No se han realizado estudios de interacción clínica con molnupiravir.

El molnupiravir se hidroliza a n-hidroxicitidina (NHC) antes de alcanzar la circulación sistémica. La captación de NHC y el metabolismo a NHC-TP están mediados por las mismas vías implicadas en el metabolismo endógeno de pirimidina. El NHC no es un sustrato de los principales transportadores o enzimas metabolizadores de fármacos.

Según estudios in vitro, ni el molnupiravir ni el NHC son inhibidores o inductores de las principales enzimas metabolizadoras de fármacos o inhibidores de los principales transportadores de fármacos. Por lo tanto, se considera poco probable que el molnupiravir o el NHC interactúen con los medicamentos concomitantes.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay experiencia en humanos de sobredosis con Molnupiravir. El tratamiento de la sobredosis con Molnupiravir debe consistir en medidas de apoyo generales, incluida la monitorización del estado clínico del paciente. No se espera que la hemodiálisis dé como resultado la eliminación efectiva de NHC.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

El embarazo

No hay datos sobre el uso de Molnupiravir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda Molnupiravir durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la última dosis de Molnupiravir.

Lactancia

Se desconoce si molnupiravir o cualquiera de los componentes de molnupiravir están presentes en la leche materna, afectan la producción de leche materna o tienen efecto en el lactante. No se han realizado estudios de lactancia con molnupiravir.

En base al potencial de reacciones adversas de Molnupiravir en el lactante, no se recomienda amamantar durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de Molnupiravir.

Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad de hembras o machos en ratas con exposiciones de NHC aproximadamente 2 y 6 veces, de la exposición en humanos a la dosis humana recomendada (RHD) respectivamente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura entre 15ºC y 30 ºC.

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Paquete de 100 cajas conteniendo 20 comprimidos recubiertos (Presentación Hospitalaria)

Paquete de 100 cajas conteniendo 30 comprimidos recubiertos (Presentación Hospitalaria)

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Profesional Nº.: 4.142

Autorizado por D.N.V.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS