

## VENTA BAJO RECETA



## CAPSULAS DURAS VIA ORAL

# Neoviral® Molnupiravir 200 mg

### Composición

Cada cápsula dura contiene:

Molnupiravir.....200 mg.  
Excipientes.....c.s.

### Mecanismo de Acción

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

### Actividad antiviral

El NHC fue activo en ensayos de cultivo celular contra el SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas del 50% (EC50) que oscilaron entre 0,67 y 2,66 µM en células A-549 y entre 0,32 y 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 EC50 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 a la resistencia al NHC en los ensayos clínicos de fase 2 que evalúan el molnupiravir para el tratamiento del COVID-19.

No se han completado los estudios para evaluar la selección de la resistencia al NHC con el SARS-CoV2 en cultivo celular.

### Eficacia clínica y seguridad

Los datos clínicos se basan en un análisis intermedio de los datos de 775 sujetos aleatorizados en el ensayo de fase 3 MOVe-OUT.

MOVe-OUT fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego que estudió el molnupiravir para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID19 leve a moderada que corrían el riesgo de evolucionar a COVID-19 grave y/o de ser hospitalizados. Los sujetos elegibles tenían 18 años o más y presentaban uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: 60 años 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 SRASCoV-2 que tuvieran una infección por SRAS-CoV-2 confirmada por laboratorio y un inicio de los síntomas en los 5 días siguientes a la inscripción. 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, en todos los sujetos aleatorizados, la edad media era 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; el 52% eran blancos, el 6% negros o afroamericanos, el 2% asiáticos; el 58% eran hispanos o latinos. El 49% de los sujetos recibió molnupiravir o placebo en los 3 días siguientes a la aparición 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 de partida estaban bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

La siguiente tabla presenta los resultados del criterio de valoración primario (el porcentaje de sujetos que fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 por cualquier causa). El tratamiento con molnupiravir dio lugar a una reducción de 6,8 puntos porcentuales en el riesgo de hospitalización o muerte (aproximadamente un 50% de reducción del riesgo relativo). Los 8 sujetos que murieron hasta el día 29 pertenecían al grupo de placebo y fueron hospitalizados antes de su muerte.

### Resultados provisionales de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19

|  | Molnupiravir<br>(N = 385),<br>n (%) | Placebo<br>(N = 377),<br>n (%) | Diferencia<br>de riesgo *,<br>(IC del 95%) | valor p |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|--|---------|
| Hospitalización por cualquier causa o muerte hasta el día 29 (†) | 28<br>(7,3%)                        | 53<br>(14,1%)                  | 6,8,<br>(-11,3, -2,4)                      | 0,0012  |
| Hospitalización  | 28 (7,3%)                           | 52 (13,8%)                     |  |         |
| Muerte   | 0 (0%)                              | 8 (2,1%)                       |  |         |
| Desconocido (‡)  | 0 (0%)                              | 1 (0,3%)                       |  |         |

\* Diferencia de riesgo de molnupiravir-placebo basada en el método de Miettinen y Nurminen estratificada por el tiempo de inicio de los síntomas de COVID-19 (≤3 días vs. >3[4-5] días).

† Se define como ≥24 horas de atención aguda en un hospital o un centro de atención aguda (por ejemplo, sala de emergencias).

‡ Los sujetos con estado desconocido en el día 29 se cuentan como un 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 la muerte.

Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos, incluyendo la edad (>60 años), las condiciones médicas de riesgo (por ejemplo, obesidad, diabetes) y las variantes de SARS-CoV-2.

### Población pediátrica

La Agencia ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con molnupiravir en uno o más subconjuntos de la población pediátrica.

### Farmacocinética

Molnupiravir es un profármaco de 5'-isobutirato que se hidroliza a NHC antes de llegar a la circulación sistémica. La farmacocinética del NHC es similar en sujetos sanos y en pacientes con COVID-19.

La farmacocinética del NHC en estado estacionario tras la administración de 800 mg de molnupiravir cada 12 horas se presenta a continuación en la siguiente tabla:

### Farmacocinética de NHC después de la administración de 800 mg de Molnupiravir cada 12 horas

| Media geométrica de NHC (% CV)       |                                |                              |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| AUC <sub>0-12h</sub> (ng × h / ml) * | C <sub>max</sub> (ng / ml) (†) | C <sub>12h</sub> (ng / ml) * |
| 8260 (41,0)                          | 2970 (16,8)                    | 31,1 (124)                   |

(% CV) 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

Tras la administración oral de 800 mg de molnupiravir dos veces al día, la mediana del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de NHC (T<sub>max</sub>) fue de 1,5 horas.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

En sujetos sanos, la administración en una dosis única de 200 mg de molnupiravir con una comida rica en grasas dio lugar a una reducción del 35% de las concentraciones máximas de NHC (C<sub>max</sub>), el AUC no se vio 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 53% en participantes sanos.

### Otras poblaciones especiales

Sexo, raza, edad

El análisis farmacocinético de la población demostró que la edad, el sexo, la raza y la etnia no influyen significativamente 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 cualquier grado de insuficiencia renal. En un análisis de PK poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética del NHC. La farmacocinética de molnupiravir y NHC no se ha evaluado en pacientes con un FGe inferior a 30 mL/min o en diálisis.

### 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 importante de eliminación del NHC, por lo que es poco probable que la alteración hepática afecte a la exposición al NHC. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### Indicaciones

Molnupiravir está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), de leve a moderada, en adultos con una prueba diagnóstica de SARS-CoV-2 positiva y que tengan al menos un factor de riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

### Posología

#### -Adultos:

La dosis recomendada es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir cuando se administra durante periodos superiores a 5 días.

Molnupiravir debe administrarse lo antes posible tras el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días siguientes al inicio de los síntomas.

#### Dosis omitidas

Si el paciente se olvida de una dosis dentro de las 10 horas siguientes a la hora en que normalmente se toma, el paciente debe tomarla tan pronto como sea posible y reanudar el programa de dosificación normal. Si el paciente se olvida de tomar una dosis con más de 10 horas de diferencia, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.

#### Poblaciones especiales

##### -Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis de molnupiravir en función de la edad.

##### -Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### -Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

##### -Población pediátrica

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

### Modo de Uso

#### Uso via oral

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). Las cápsulas no deben abrirse, triturarse o masticarse.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. Embarazo. Lactancia.

### Reacciones Adversas

#### Resumen de 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 los 14 días posteriores a la última dosis fueron diarrea, náuseas, mareos, y cefalea, todas ellas de grado 1 (leve) o grado 2 (moderado).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema y frecuencia.

### Lista tabulada de reacciones adversas

| Clasificación de órganos del sistema          | Reacción adversa          | Categoría de frecuencia |
|---|---------------------------|-------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso               | Mareos y dolor de cabeza  | Común                   |
| Desórdenes gastrointestinales                 | Diarrea y náuseas; vómito | Común; poco común       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción y urticaria      | Poco común              |

### Notificación de sospechas de Reacciones adversas de Medicamentos (RAM).

Este medicamento se encuentra bajo Farmacovigilancia Intensiva. Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos".

Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: [farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py](mailto:farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py)

### Precauciones y Advertencias

Molnupiravir es un fármaco antiviral, que ha sido aprobado mediante procedimiento de emergencia, para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, en pacientes que presenten síntomas leves o moderados, y que sufran al menos una patología considerada factor de riesgo para desarrollar una covid-19 grave (por ejemplo pacientes mayores de 60 años de edad, obesidad, diabetes o enfermedades cardíacas). Se ha comprobado en los ensayos clínicos que molnupiravir reduce el riesgo de hospitalización o muerte en estos pacientes. Para su prescripción y dispensación se necesita de una prueba diagnóstica positiva de la enfermedad.

#### Advertencias sobre excipientes

Sodio: Este medicamento contiene una pequeña cantidad de sodio, por lo que se puede considerar esencialmente "exento de sodio".

#### Uso durante el embarazo y lactancia

-**Embarazo:** No hay datos del uso de molnupiravir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras dure el tratamiento y durante los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

-**Lactancia:** Se desconoce si molnupiravir o alguno de sus componentes está presente en la leche humana, si afecta a la producción de leche humana o si tiene efectos sobre el lactante. No se han realizado estudios de lactancia en animales con molnupiravir.

Basándose en el potencial de reacciones adversas de molnupiravir sobre el lactante, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y durante los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

#### Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad de las hembras ni de los machos en ratas con exposiciones al NHC aproximadamente 2 y 6 veces, respectivamente de la exposición en humanos con la dosis humana recomendada (RHd).

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

### Restricciones de Uso

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal grave, y en pacientes dializados, ya que molnupiravir no ha sido evaluado en estas situaciones especiales.

### Interacciones

No se han identificado interacciones farmacológicas en base a los limitados datos disponibles. No se han realizado estudios de interacción clínica con molnupiravir. Molnupiravir se hidroliza a nirohidroxitidina (NHC) antes de alcanzar la circulación sistémica. La captación del NHC y el metabolismo a NHC-TP están mediados por las mismas vías implicadas en el metabolismo endógeno de las pirimidinas. El NHC no es un sustrato de las principales enzimas o transportadores de fármacos. Según los 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, el potencial de molnupiravir o

NHC para interactuar con medicamentos concomitantes se considera poco probable.

#### **Sobredosis**

No hay experiencia en humanos de sobredosis con Molnupiravir. El tratamiento de la sobredosis con molnupiravir debe consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización del estado clínico del paciente. No se espera que la hemodíalisis resulte en la eliminación efectiva del NHC.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

##### *-Toxicidad general*

Se observó una toxicidad reversible de la médula ósea, relacionada con la dosis, que afectó a todas las líneas de células hematopoyéticas en perros a una dosis de  $\geq 17$  mg/kg/día (0,4 veces la exposición humana al CNH a la dosis humana recomendada (RHD)). Se observaron ligeras disminuciones en los recuentos de células sanguíneas periféricas y de plaquetas tras 7 días de tratamiento con molnupiravir, que progresaron a cambios hematológicos más graves tras 14 días de tratamiento. No se observó toxicidad en la médula ósea ni en la hematología en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta 2.000 mg/kg/día (19 veces la exposición humana a la RHD) y en un estudio de toxicidad de 3 meses en ratas hasta 1.000 mg/kg/día (9,3 y 15 veces la exposición humana a la RHD en hembras y machos, respectivamente).

Se observó toxicidad ósea y cartilaginosa, consistente en un aumento del grosor del cartílago de crecimiento fisiológico y epifisario con disminución del hueso trabecular en el fémur y la tibia de ratas de rápido crecimiento en un estudio de toxicidad de 3 meses a  $\geq 500$  mg/kg/día (5,4 veces la exposición humana al NHC en el RHD). No hubo toxicidad en huesos o cartílagos en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratas de rápido crecimiento hasta 500 mg/kg/día (4,2 y 7,8 veces la exposición humana al NHC en el RHD en hembras y machos, respectivamente), en perros dosificados durante 14 días hasta 50 mg/kg/día (1,6 veces la exposición humana al NHC en el RHD), o en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta 2.000 mg/kg/día (19 veces la exposición humana al NHC en el 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 humanos adultos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos para los pacientes pediátricos.

##### *Carcinogénesis*

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con molnupiravir.

##### *Mutagénesis*

Molnupiravir y NHC fueron positivos en el ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro (ensayo de Ames) con y sin activación metabólica. En 2 modelos distintos de mutagenicidad in vivo en roedores (ensayo de mutagenicidad Pig-a y ensayo de roedores transgénicos Big Blue® (cII Locuss)) el molnupiravir no indujo un aumento de las tasas de mutación en relación con los animales de control histórico no tratados, y por lo tanto no es mutagénico in vivo. Molnupiravir fue negativo en cuanto a la inducción de daños cromosómicos en ensayos de micronúcleos in vitro (con y sin activación metabólica) e in vivo en ratas. Basándose en la totalidad de los datos de genotoxicidad, el molnupiravir presenta un bajo riesgo de genotoxicidad o mutagenicidad en su uso clínico.

##### *Alteración de la fertilidad*

No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento del apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró molnupiravir a ratas hembras o machos a exposiciones de NHC aproximadamente 2 y 6 veces, respectivamente, la exposición humana de NHC a la dosis humana recomendada (RHD).

##### *Desarrollo*

En un estudio sobre el desarrollo embriofetal (EFD) en ratas, se administró molnupiravir por vía oral a ratas preñadas a razón de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (DG) 6 a 17. Molnupiravir también se administró por vía oral a ratas preñadas hasta 1.000 mg/kg/día desde los días de gestación 6 a 17 en un estudio preliminar de EFD. Las toxicidades en el desarrollo incluyeron pérdidas post-implantación, malformaciones oculares, renales y del esqueleto axial, y variaciones en las costillas a 1.000 mg/kg/día (8 veces la exposición humana al CNH en el RHD) y disminución del peso corporal del feto y retraso en la osificación a  $\geq 500$  mg/kg/día (2,9 veces la exposición humana al CNH en el RHD). No hubo toxicidades para el desarrollo a  $\leq 250$  mg/kg/día (0,8 veces la exposición humana a NHC en la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron la disminución del consumo de alimentos y la pérdida de peso corporal, lo que provocó el sacrificio temprano de animales individuales a 1.000 mg/kg/día, y la disminución del aumento de peso corporal a 500 mg/kg/día. En un estudio de EFD en conejos, se administró molnupiravir por vía oral a conejas preñadas a razón de 0, 125, 400 o 750 mg/kg/día desde la séptima a la decimovena semana de gestación. La toxicidad en el desarrollo se limitó a una reducción

del peso corporal del feto con 750 mg/kg/día (18 veces la exposición a los NHC en humanos en el RHD). No hubo toxicidad para el desarrollo a  $\leq 400$  mg/kg/día (7 veces la exposición humana a NHC en la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron una reducción del consumo de alimentos y del aumento de peso corporal, así como una producción fecal anormal a 750 mg/kg/día.

En caso de sobredosis recurrir a Emergencias Médicas, Avenida Gral. Santos, Teléfono: (595-21) 206.206 o al Centro Nacional de Toxicología, Avenida Gral Santos Teodoro S. Mongelós, Teléfono: (595-21) 220.418.

#### **Presentación**

Caja conteniendo 40 cápsulas duras.

#### **Almacenar a temperatura ambiente (Inferior a 30°C)**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**



**ETICOS®**

Elaborado por

**Laboratorio Pharma Industrias S.A.**

Calle N°1 esq. Avda. Pastora Céspedes y S. Antonio  
San Lorenzo, Paraguay - Tel.: (595 21) 520 636.

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584

**Para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay

Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) - Fax: (595-21) 521 389

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837

316416-000

