เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ลาเกฟรีโอ 200 มิลลิกรัม

RCN000024653-TH; RCN000026043-TH

ลาเกฟรีโอมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ต้องการออกซิเจนเสริม และเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง ภายใต้การอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แบบมีเงื่อนไขในสถานการณ์ฉุกเฉินที่มีการระบาดใหญ่ของโรค
แพทย์ผู้ใช้ยาจำเป็นต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบตามที่กำหนด
โปรดอ่านข้อมูลอย่างละเอียด

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ลาเกฟรีโอ 200 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูลแข็ง

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

แต่ละแคปซูลประกอบด้วย molnupiravir 200 มิลลิกรัม

ส่วนประกอบอื่น ๆ โปรดดูหัวข้อ 6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

แคปซูลเบอร์ 0 ทึบแสง สีแดงออกส้ม ปลอกแคปซูลด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ “โลโก้บริษัท เอ็มเอสดี” สีขาว และอีกด้านหนึ่งมีตัวเลข “82” สีขาวบนตัวแคปซูล ภายในแคปซูลบรรจุผงสีขาวถึงเหลืองอ่อน

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1. ข้อบ่งใช้

ยา**ลาเกฟรีโอ® (molnupiravir)** มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ต้องการออกซิเจนเสริมและเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.1 สำหรับข้อมูลขนาดยาและวิธีการใช้ยาและข้อจำกัดของกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยทางคลินิก)

4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

ผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำของยา**ลาเกฟรีโอ** คือ 800 มิลลิกรัม (200 มิลลิกรัมจำนวน 4 แคปซูล) รับประทานห่างกันทุก 12 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 5 วัน โดยรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]*

Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

ให้ยา**ลาเกฟรีโอ** เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากทราบผลการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโควิด-19 และให้ยาภายใน 5 วันหลังเริ่มมีอาการ *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.1); การศึกษาทางคลินิก]*

รับประทานยาติดต่อกันให้ครบ 5 วันของคอร์สการรักษาและแยกกักต่อเพื่อให้เป็นไปตามคำแนะนำด้านการสาธารณสุข เพื่อกำจัดปริมาณไวรัสให้มากที่สุดและลดการแพร่กระจายของเชื้อ SARS-CoV-2

ข้อจำกัดในการใช้

- ยา**ลาเกฟรีโอ** ไม่ให้ใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 5 วันเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในกรณีใช้ยานานกว่านี้
- ยา**ลาเกฟรีโอ** ไม่ให้ใช้ในกรณีเพื่อก่อนหรือหลังการสัมผัสเพื่อป้องกันโรคโควิด-19
- ยา**ลาเกฟรีโอ** ไม่ให้ใช้ในกรณีข้อบ่งใช้อื่นใดที่ไม่ใช่การรักษาโรคโควิด-19

ลืมรับประทานยา

หากผู้ป่วยลืมรับประทานยา**ลาเกฟรีโอ** ตามเวลาและนึกได้ใน 10 ชั่วโมง ให้รับประทานยาทันทีที่นึกขึ้นได้ แต่หากลืมรับประทานยา**ลาเกฟรีโอ** นานเกิน 10 ชั่วโมง ให้รอรับประทานโดสถัดไปตามเวลาการให้ยาปกติโดยข้ามมื้อที่ลืมไป ผู้ป่วยไม่ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าเพื่อชดเชยมื้อยาที่ลืมรับประทาน

กรณีที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือเข้าขั้นวิกฤติหลังจากเริ่มการรักษาด้วย**ลาเกฟรีโอ** ผู้ป่วยควรได้รับยาจนครบระยะเวลาการรักษา 5 วัน ตามดุลยพินิจของผู้ให้บริการทางการแพทย์

<u>การเลือกกลุ่มผู้ป่วย</u>

<u>ภาวะทางการแพทย์หรือปัจจัยอื่น ๆ ดังต่อไปนี้ ทำให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง:</u>

- อายุ > 60 ปี
- โรคมะเร็งที่ยังควบคุมไม่ได้ (active cancer) (ไม่รวมถึงมะเร็งที่ไม่ลุกลามที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunosuppression) หรือ อัตราป่วย/อัตราตายที่มีนัยสำคัญ [เช่น มะเร็งผิวหนังชนิด basal cell carcinomas])
- โรคไตเรื้อรัง (ทั้งนี้ไม่รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องล้างไต หรือ ผู้ที่มีค่า eGFR ลดลง <30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร *ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)*)
- โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease)
- โรคอ้วน (BMI ≥ 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร)
- ภาวะที่จะเกิดโรคหัวใจรุนแรง ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease) หรือโรคของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathies)

- โรคเบาหวาน

<u>ประชากรกลุ่มพิเศษ</u>

ผู้สูงอายุ

ยังไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]*

ผู้ที่ไตทำงานบกพร่อง

ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องไม่ว่ามีความรุนแรงในระดับใดก็ตาม *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]*

ผู้ที่ตับทำงานบกพร่อง

ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]*

การใช้ยาในเด็ก

ยา molnupiravir ไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

จากการศึกษาความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ ที่มีระยะเวลา 3 เดือนในหนูแรท พบความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน ยังไม่มีการศึกษาข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา molnupiravir ในผู้ป่วยเด็ก *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน และหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก]*

<u>วิธีการใช้ยา</u>

เป็นยาสำหรับรับประทาน

ยาแคปซูล**ลาเกฟรีโอ** สามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

ควรกลืนยาแคปซูลทั้งเม็ดพร้อมน้ำ 1 แก้ว ไม่ควรแกะ บดหรือเคี้ยวแคปซูลยา

4.3. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้**ลาเกฟรีโอ** ใน:

ผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อตัวยาสำคัญ (molnupiravir) หรือต่อตัวยาไม่สำคัญใด ๆ ที่ได้ระบุไว้ในหัวข้อ 6.1

4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ข้อมูลการใช้ยา molnupiravir ในทางคลินิกยังมีอยู่จำกัด อาจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ทราบมาก่อนที่ยังไม่เคยมีรายงานจากการใช้ยา molnupiravir

ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ–ตัวอ่อนในครรภ์

จากข้อมูลที่พบในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในสัตว์ทดลอง ยา molnupiravir อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกเมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ในการประเมินถึงความเสี่ยงของความผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งหรือปัญหาต่างๆอันไม่พึงประสงค์ต่อมารดาและทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์ หากพิจารณาแล้วว่าต้องให้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาต้องสื่อสารถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์ ยา molnupiravir ได้รับอนุมัติให้สั่งจ่ายในสตรีมีครรภ์ได้ต่อเมื่อแพทย์พิจารณาแล้วว่าจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย หากตัดสินใจใช้ยา molnupiravir ในสตรีระหว่างครรภ์ แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาต้องมีเอกสารบันทึกรับรองว่าได้อธิบายถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์แก่สตรีมีครรภ์รายนั้นๆ

ให้คำแนะนำแก่ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ถึงความเสี่ยงต่อทารกและให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) ในระหว่างรับการรักษาจนถึง 4 วันหลังได้รับยา molnupiravir โดสสุดท้าย *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.6); สตรีมีครรภ์, ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ทั้งเพศหญิงและเพศชาย และหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); การก่อให้เกิดมะเร็ง การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์]*

ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยยา molnupiravir ให้ประเมินผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เป็นรายบุคคลว่าตั้งครรภ์หรือไม่ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องยืนยันสถานะการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ทำหมันถาวร ผู้ที่กำลังใช้ห่วงอนามัยคุมกำเนิดหรือใช้ยาคุมกำเนิดฝังใต้ผิวหนัง รวมทั้งผู้ที่ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ ส่วนผู้ป่วยรายอื่นๆ ที่มีรอบประจำเดือนปกติให้ประเมินว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือไม่ จากวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งล่าสุด ผู้ที่ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) หรือมีผลทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบ ส่วนผู้ป่วยรายที่มีรอบประจำเดือนไม่ปกติหรือไม่มั่นใจว่าวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งล่าสุดคือเมื่อไหร่หรือไม่ได้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) แนะนำให้ใช้ชุดทดสอบการตั้งครรภ์

การเกิดภาวะภูมิไวเกินรวมถึงการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis)

มีรายงานถึงภาวะภูมิไวเกินรวมถึงการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) จากการใช้ยา molnupiravir หากพบอาการหรืออาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินหรืออาการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ให้หยุดยา molnupiravir ทันทีและให้การรักษาด้วยยา และ/หรือ การรักษาแบบประคับประคอง

ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน

ยา molnupiravir ไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีเนื่องจากยาอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของกระดูกและกระดูกอ่อน พบความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อนในหนูแรทหลังจากให้ยาซ้ำๆ *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง]* ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและ

ประสิทธิภาพของยา molnupiravir ในผู้ป่วยเด็ก *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.2); การใช้ยาในเด็ก]*

4.5. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

จากข้อมูลที่มีอยู่จำกัดภายใต้การได้รับอนุญาตผลิตภัณฑ์ยา molnupiravir ในสถานการณ์ฉุกเฉิน ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยาระหว่างยาของยา molnupiravir กับยาอื่น ๆหรือเมื่อใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]*

<u>การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา</u>

ผลจากการศึกษาภายนอกร่างกาย *(in vitro)* บ่งชี้ว่าทั้ง molnupiravir และ NHC ไม่ใช่สารตั้งต้นของเอนไซม์ cytochromes P450 (CYP) หรือ human P-gp และไม่ใช่ตัวขนส่งโปรตีน BCRP การศึกษายังบ่งชี้ว่าทั้ง molnupiravir และ NHC ไม่ใช่สารยับยั้งของ CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 และ 3A4 รวมถึงไม่ใช่สารยับยั้งของ OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 และ BCRP ไม่ใช่ตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP1A2, 2B6 และ 3A4 ทั้งนี้ยังไม่มีการประเมินอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อใช้ยา molnupiravir ร่วมกับยาอื่นๆหรือเมื่อใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง

4.6. การเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

<u>ความเสี่ยงโดยสรุป</u>

จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง ยา molnupiravir อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกเมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ในการประเมินถึงความเสี่ยงของความผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งหรือผลลัพธ์/ปัญหาต่างๆอันไม่พึงประสงค์ต่อมารดาและทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์ *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ–ตัวอ่อนในครรภ์]* จากข้อมูลที่พบในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในสัตว์ทดลอง การให้ยา molnupiravir ทางปากแก่หนูแรทที่ท้องในระยะที่มีการสร้างอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ของร่างกาย (period of organogenesis) พบว่าเอมบริโอและตัวอ่อนตายและเกิดทารกวิรูปเมื่อได้รับยา NHC (N4-hydroxycytidine) ที่ขนาดยา 8 เท่าของขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ การเจริญเติบโตของตัวอ่อนลดลงเมื่อได้รับยาที่ขนาดยา ≥ 3 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ การให้ยา molnupiravir ทางปากแก่กระต่ายที่ท้องในระยะที่มีการสร้างอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ของร่างกาย (period of organogenesis) พบว่าน้ำหนักตัวของตัวอ่อนลดลงเมื่อได้รับยา NHC ที่ขนาดยา 18 เท่าของขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ หากพิจารณาแล้วว่าต้องให้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาต้องสื่อสารถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์แก่สตรีมีครรภ์รายนั้นๆ ยา molnupiravir สามารถสั่งจ่ายให้แก่สตรีมีครรภ์ได้ต่อเมื่อแพทย์พิจารณาแล้วว่าจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย หากตัดสินใจใช้ยา molnupiravir ในสตรีระหว่างครรภ์ แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาต้องมีเอกสารบันทึกว่าได้อธิบายถึง

ประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์แก่สตรีมีครรภ์รายนั้นๆแล้ว อย่างไรก็ตาม ยังมีความเสี่ยงอื่นๆต่อมารดาและทารกในครรภ์ในสตรีมีครรภ์ที่ไม่ได้รับการรักษาโรคโควิด-19 *(ดูหัวข้อ ข้อควรพิจารณาทางคลินิก)*

โอกาสในการเกิดความผิดปกติโดยกำเนิดและการแท้งโดยทั่วไปยังไม่เป็นที่ทราบ โดยทั่วไปสตรีตั้งครรภ์ทุกคนมีความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งหรือผลลัพธ์/ปัญหาต่างๆอันไม่พึงประสงค์ต่างๆอยู่แล้ว โอกาสในการเกิดความผิดปกติโดยกำเนิดและการแท้งโดยทั่วไปของประชากรที่ตั้งครรภ์ในประเทศสหรัฐอเมริกาอยู่ที่ร้อยละ 2-4 และร้อยละ 15-20 ตามลำดับ

<u>ข้อควรพิจารณาทางคลินิก</u>

โรคที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อมารดา และ/หรือทารกในครรภ์

สตรีตั้งครรภ์ที่ติดโรคโควิด-19 มีความสัมพันธ์กับปัญหาต่างๆที่เกิดกับมารดาและทารกในครรภ์ เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) การชักจากการตั้งครรภ์ (eclampsia) การคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) ภาวะน้ำเดินก่อนกำหนด (premature rupture of membranes) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolic disease) และทารกตายในครรภ์

<u>ข้อมูล</u>

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาพัฒนาการของเอมบริโอและตัวอ่อนในครรภ์ [embryofoetal development (EFD)] ในหนูแรทโดยให้ยา molnupiravir ทางปากแก่หนูแรทที่ตั้งท้องที่ขนาดยา 0, 100, 250 หรือ 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จากวันที่ตั้งท้อง 6 ถึง 17 วัน นอกจากนี้ ยังมีการให้ยา molnupiravir ทางปากแก่หนูแรทที่ตั้งท้องในขนาดยาต่างๆจนถึง 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จากวันที่ตั้งท้อง 6 ถึง 17 วัน ในการศึกษา EFD เบื้องต้นด้วย ความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของร่างกาย รวมถึงการสูญเสียตัวอ่อนหลังการฝังตัว การสร้างอวัยวะที่ผิดปกติของตา ไต และ กระดูกแกนและกระดูกซี่โครง พบที่ขนาดยา 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 8 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ตัวอ่อนมีน้ำหนักตัวลดลงและกระบวนการสร้างเนื้อกระดูกช้ากว่าปกติ ที่ขนาดยา ≥500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 3 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ทั้งนี้ ไม่มีความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของร่างกายที่ขนาดยา ≤250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (น้อยกว่าขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้มนุษย์) โดยความเป็นพิษต่อแม่ (maternal toxicities) รวมทั้งกินอาหารได้น้อยลงและน้ำหนักตัวลดลง พบในระยะแรกในสัตว์ทดลอง 2 ตัวจาก 16 ตัวเมื่อให้ขนาดยาที่ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ส่วนน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นต่ำกว่าเกณฑ์พบที่ขนาดยา 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

จากการศึกษา EFD ในกระต่าย เมื่อให้ยา molnupiravir ทางปากแก่กระต่ายที่ตั้งท้องที่ขนาดยา 0, 125, 400 หรือ 750 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จากวันที่ตั้งท้อง 7 ถึง 19 วัน ความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของร่างกายมีเพียงตัวอ่อน

มีน้ำหนักตัวลดลงที่ขนาดยา 750 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 18 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ไม่พบความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของร่างกายที่ขนาดยา ≤400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 7 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) โดยความเป็นพิษต่อแม่ (maternal toxicities) รวมทั้งกินอาหารได้น้อยลง น้ำหนักตัวลดลงและถ่ายอุจจาระผิดปกติ พบที่ขนาดยา 750 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ในการศึกษาพัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอด โดยให้ยา molnupiravir ทางปากแก่หนูแรทเพศเมียที่ขนาดยาต่างๆจนถึง 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ใกล้เคียงกับขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) จากวันที่ตั้งท้อง 6 วันจนถึงวันที่ 20 ของการให้นมลูก ไม่พบว่ามีผลกระทบใดๆต่อลูก

ระหว่างให้นมบุตร

<u>ความเสี่ยงโดยสรุป</u>

ไม่มีข้อมูลว่ายา molnupiravir หรือ metabolites ของยาถูกพบในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ทั้งนี้ตรวจพบ NHC ในพลาสม่าของลูกหนูแรทที่กินนมจากแม่ที่ได้รับยา molnupiravir ในระหว่างให้นมลูก *(ดู ข้อมูลในสัตว์ทดลอง)* ยังไม่ทราบว่ายา molnupiravir มีผลต่อทารกที่ดื่มนมแม่หรือมีผลต่อการผลิตน้ำนมแม่หรือไม่

เนื่องจากมีแนวโน้มของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา molnupiravir ในทารก จึงแนะนำให้งดให้นมบุตรในระหว่างรับการรักษาด้วยยา molnupiravir จนถึง 4 วันหลังได้รับยาโดสสุดท้าย ในบางรายอาจพิจารณาให้หยุดให้นมลูกพร้อมกับทิ้งน้ำนมที่ปั๊มออกมาในระหว่างรับการรักษาด้วยยา molnupiravir จนถึง 4 วันหลังได้รับยาโดสสุดท้าย *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ–ตัวอ่อนในครรภ์, ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน]*

<u>ข้อมูล</u>

จากการศึกษาพัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอด โดยให้ยา molnupiravir แก่หนูแรทที่กำลังให้นมลูก ที่ขนาดยา ≥250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน พบ NHC ในพลาสม่าของลูกหนูแรท

การเจริญพันธุ์

ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ทั้งเพศหญิงและเพศชาย

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยา molnupiravir อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกเมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์

<u>การทดสอบการตั้งครรภ์</u>

ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา molnupiravir ให้ประเมินว่าผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ตั้งครรภ์หรือไม่ ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ–ตัวอ่อนในครรภ์]*

<u>การคุมกำเนิด</u>

เพศหญิง

แนะนำให้สตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) ในระหว่างรับการรักษาจนถึง 4 วันหลังได้รับยา molnupiravir โดสสุดท้าย *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ–ตัวอ่อนในครรภ์]*

เพศชาย

แม้มีความเสี่ยงต่ำ แต่การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (nonclinical studies) เพื่อประเมินถึงผลกระทบต่อลูกของบุรุษที่ได้รับการรักษาด้วยยา molnupiravir ยังไม่เสร็จสมบูรณ์ แนะนำให้ผู้ที่มีเพศสัมพันธ์กับสตรีวัยเจริญพันธุ์ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) ในระหว่างรับการรักษาจนถึงอย่างน้อย 3 เดือนหลังได้รับยา molnupiravir โดสสุดท้าย ยังไม่ทราบความเสี่ยงหลังจากรับยา molnupiravir โดสสุดท้ายไปแล้ว 3 เดือนเนื่องจากอยู่ระหว่างดำเนินโครงการ

จากการทดสอบการกลายพันธุ์ภายในร่างกาย *(in vivo)* ของยา molnupiravir ให้ผลไม่ชัดเจนในครั้งแรก (ไม่แสดงผลบวกหรือผลลบอย่างชัดเจน) โดยการวิเคราะห์หาค่า reticulocytes และจำนวนเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นตัวสะท้อนให้ทราบถึงผลกระทบเบื้องต้นต่อเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ได้จากไขกระดูก เมื่อประเมินครั้งที่สองโดยทดสอบการกลายพันธุ์ภายในร่างกาย *(in vivo)* ในตับ (somatic cells) และไขกระดูก (somatic cells และ stem cells) ของหนูแรทที่ผ่านการตัดต่อยีน (transgenic rats) โดยให้ยา molnupiravir เป็นเวลา 28 วัน พบว่ายา molnupiravir ไม่ก่อกลายพันธุ์ ตรงกันข้ามกับ somatic cells เซลล์สืบพันธุ์ (ที่ทำหน้าที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ ได้แก่ อสุจิในสัตว์เพศผู้และไข่ในสัตว์เพศเมีย) สามารถส่งต่อข้อมูลทางพันธุกรรมไปยังรุ่นลูกได้ แผนการศึกษาที่จะทำการศึกษาเซลล์สืบพันธุ์ของอัณฑะหนูแรทเพศผู้ที่ผ่านการตัดต่อยีน จะประเมินความเป็นไปได้ของยา molnupiravir ว่าจะส่งผลกระทบต่อรุ่นลูกของบุรุษที่ได้รับการรักษาด้วยยา molnupiravir หรือไม่ *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); การก่อให้เกิดมะเร็ง การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์]*

4.7. ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักรกล

ไม่มีการศึกษาว่ายามีผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักรกลหรือไม่

4.8. อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาทางคลินิกของยา molnupiravir เพื่อสนับสนุนการอนุญาตให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการทดลองทางคลินิกไม่สามารถเปรียบเทียบได้โดยตรงกับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการทดลองทางคลินิกของยาอื่นและไม่อาจสะท้อนถึงอัตราการเกิดที่พบในทางเวชปฏิบัติ ทั้งนี้อาจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา molnupiravir เพิ่มเติมเมื่อมีการใช้ยาอย่างกว้างขวาง

โดยภาพรวม อาสาสมัครจำนวนมากกว่า 900 รายได้รับยา molnupiravir ในขนาด 800 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในการศึกษาทางคลินิก การประเมินความปลอดภัยของยา molnupiravir ในเบื้องต้นโดยการติดตามวิเคราะห์อาสาสมัครที่เป็นโรคโควิด-19 และไม่ได้เข้ารักษาในโรงพยาบาลตลอดระยะเวลา 29 วัน ในการศึกษา Phase 3 (MOVe-OUT) *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.1); การศึกษาทางคลินิก]*

ความปลอดภัยของยา molnupiravir ประเมินจากการวิเคราะห์ผลการวิจัยในการทดลองแบบสุ่มและปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง Phase 3 (MOVe-OUT) ในอาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ป่วยโควิด-19 และไม่ได้เข้ารักษาในโรงพยาบาลจำนวน 1,411 ราย โดยถูกสุ่มให้ได้รับยา molnupiravir จำนวน 710 รายหรือได้รับยาหลอกจำนวน 701 ราย เป็นระยะเวลาจนถึง 5 วัน ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเหมือนกับที่มีรายงานในระหว่างได้รับการรักษาจนถึง 14 วันหลังได้รับยาโดสสุดท้ายจากการวิจัยเชิงทดลอง (intervention study) ที่เสร็จสมบูรณ์แล้ว/ที่ยุติไป

การวิจัยเชิงทดลองที่ยุติลงเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์พบร้อยละ 1 ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา molnupiravir และร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงพบร้อยละ 7 ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา molnupiravir และร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุดมีความสัมพันธ์กับโรคโควิด-19 ทั้งนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เสียชีวิต 2 ราย (<1%) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา molnupiravir และ 12 ราย (2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยา molnupiravir จากการศึกษา MOVe-OUT แสดงไว้ในตารางที่ 1 โดยมีความรุนแรงของอาการดังกล่าวอยู่ในระดับ Grade 1 (อาการเล็กน้อย) หรือ Grade 2 (อาการปานกลาง)

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบร้อยละ ≥1 ของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา molnupiravir ในการศึกษา MOVe-OUT*

	ยา Molnupiravir จำนวน 710 ราย	**ยาหลอก จำนวน 701 ราย**
ท้องเสีย	ร้อยละ 2	ร้อยละ 2
คลื่นไส้	ร้อยละ 1	ร้อยละ 1
เวียนศีรษะ	ร้อยละ 1	ร้อยละ 1
*ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ได้มาจากอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดในการวิจัยเชิงทดลอง (intervention study) โดยผู้วิจัยเป็นผู้กำหนดคุณลักษณะ		

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติในระดับ 3 และ 4 ของค่าพารามิเตอร์ทางชีวเคมี (ได้แก่ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, และ lipase) และค่าพารามิเตอร์จากการตรวจ

ทางโลหิตวิทยา (ได้แก่ hemoglobin, platelets, และ leukocytes) ทั้งหมดพบในอัตราร้อยละ ≤2 และคล้ายคลึงกันในกลุ่มทดลองทั้งสองกลุ่มของการศึกษา MOVe-OUT

ประสบการณ์การใช้ยาหลังจากได้รับอนุมัติ

อาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา molnupiravir หลังจากที่ยาได้รับอนุมัติ เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ถูกรายงานตามความสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวนแน่นอน จึงไม่อาจประมาณความถี่ได้ หรือไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการได้รับยาได้อย่างน่าเชื่อถือ

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

การอาเจียน

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity), การแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis), การบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); การเกิดภาวะภูมิไวเกินรวมถึงการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis)]*

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

ผื่นแดงที่ผิวหนัง (erythema), อาการคัน, ผื่น, ผื่นลมพิษ

4.9. การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่พบเหตุการณ์การได้รับยา molnupiravir เกินขนาดในมนุษย์ กรณีที่ได้รับยา molnupiravir เกินขนาดควรให้การรักษาแบบประคับประคอง รวมถึงติดตามประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วย การฟอกเลือด (haemodialysis) อาจใช้ไม่ได้ผลในการกำจัด NHC ออกจากร่างกาย

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1. คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา : ยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic use) อยู่ในกลุ่มยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสโดยตรง (direct acting antivirals)

ATC code: ยังไม่ได้รหัสยาในระบบ ATC

<u>กลไกการออกฤทธิ์</u>

ยา molnupiravir อยู่ในรูป prodrug มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ภายหลังรับประทานถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป N - hydroxycytidine (NHC) จากนั้นกระจายเข้าสู่ภายในเซลล์และถูกเติมหมู่ฟอสเฟตเพื่อให้อยู่ในรูป ribonucleoside triphosphate (NHC-TP) ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ของ NHC-TP คือทำให้

ไวรัสทำงานล้มเหลวโดยสิ้นเชิง (viral error catastrophe หรือ viral lethal mutagenesis) โดยทำให้เอนไซม์อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรส (nsp12) ของไวรัสนำสาร NHC-TP (ในรูป NHC-monophosphate [NHC-MP]) นี้ไปสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอชนิดกลายพันธุ์ (RNA polymerase เป็นเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับการคัดลอกตัวเองของเชื้อไวรัส) ส่งผลทำให้รหัสพันธุกรรมของไวรัสผิดพลาดจนไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้อีกต่อไป ซึ่งข้อมูลสนับสนุนกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวได้มาจากข้อมูลทางชีวเคมีและเซลล์เพาะเลี้ยง จากการศึกษาการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในโมเดลสัตว์ทดลอง และการวิเคราะห์การหาลำดับคู่เบสในสาย DNA ทั้งหมด (genome sequencing) ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยา molnupiravir

<u>ฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์</u>

ไม่มีการประเมินผลทางคลินิกถึงความสัมพันธ์ระหว่าง NHC และ intracellular NHC-TP ต่อประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัส

การศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลทางคลินิกเพื่อสนับสนุนการอนุญาตให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน (EUA) ได้จากการวิเคราะห์ผลการวิจัยในการทดลองแบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอกและปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง Phase 3 [MOVe-OUT trial (NCT04575597)] ที่มีผู้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทางคลินิกจำนวน 1,433 ราย โดยศึกษาการใช้ยา molnupiravir ในการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางที่ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรงของโรคโควิด-19 และ/หรือ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกต้องมีคุณสมบัติคือ มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและมีความเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่างในการเกิดความรุนแรงของโรค ได้แก่ มีอายุมากกว่า 60 ปี เป็นโรคเบาหวาน โรคอ้วน (BMI ≥30) โรคไตเรื้อรัง ภาวะที่จะเกิดโรคหัวใจรุนแรง (serious heart conditions) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) หรือโรคมะเร็งที่ยังควบคุมไม่ได้ (active cancer) การศึกษายังรวมถึงผู้ที่มีอาการแต่ยังไม่ได้รับวัคซีนต้านเชื้อ SARS-CoV-2 และผู้ที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยเข้าร่วมการทดลองแบบสุ่มภายใน 5 วันหลังจากที่เริ่มมีอาการ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะถูกสุ่มให้รับประทานยา molnupiravir ขนาด 800 มิลลิกรัมหรือยาหลอกวันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 5 วัน ในอัตราส่วน 1:1

ณ ตอนเริ่มต้น ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ถูกสุ่มมีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 43 ปี (ช่วงอายุ 18-90 ปี) ร้อยละ 17 ของอาสาสมัครเป็นผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 3 เป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ร้อยละ 49 เป็นเพศชาย ร้อยละ 57 เป็นคนผิวขาว ร้อยละ 5 เป็นคนผิวดำหรือชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกา ร้อยละ 3 เป็นชาวเอเชีย ร้อยละ 50 เป็นชาวฮิสแปนิกหรือลาตินอเมริกา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยส่วนใหญ่ลงทะเบียนจากสถานที่วิจัยต่างๆ ได้แก่ กลุ่มประเทศลาตินอเมริกา (ร้อยละ 46) ยุโรป (ร้อยละ 33) แอฟริกา (ร้อยละ 12) ภูมิภาคอเมริกาเหนือ (ร้อยละ 6) และเอเชีย (ร้อยละ 3) ร้อยละ 48 ของอาสาสมัครได้รับยา molnupiravir หรือยาหลอกภายใน 3 วันหลังจากที่เริ่มมีอาการโควิด-19 ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุดได้แก่ โรคอ้วน (ร้อยละ 74) ผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 17) โรคเบาหวาน (ร้อยละ 16) ผลการตรวจสาร

พันธุกรรมในอาสาสมัคร 792 ราย (คิดเป็นร้อยละ 55 ของประชากรที่ถูกสุ่มทั้งหมด) พบสายพันธุ์ของไวรัส SARS-CoV-2 ในกลุ่ม clade ต่างๆ ดังนี้ ร้อยละ 58 ติดเชื้อสายพันธุ์ Delta (B.1.617.2 และสายวิวัฒนาการ AY lineages) ร้อยละ 20 ติดเชื้อสายพันธุ์ Mu (B.1.621) ร้อยละ 11 ติดเชื้อสายพันธุ์ Gamma (P.1) และที่เหลือติดเชื้อสายพันธุ์หรือกลุ่ม clade อื่นๆ โดยภาพรวมลักษณะกลุ่มประชากรของอาสาสมัครและโรคที่เป็นอยู่ ณ ตอนเริ่มต้นมีความสมดุลในกลุ่มทดลองทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์หลัก primary endpoint (ร้อยละของอาสาสมัครที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตตลอดระยะเวลา 29 วันไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม) ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพได้จากผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ยังไม่ได้รับวัคซีนและมีความเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่างในการเกิดความรุนแรงของโรค ได้แก่ มีอายุมากกว่า 60 ปี เป็นโรคเบาหวาน โรคอ้วน (BMI ≥30) โรคไตเรื้อรัง ภาวะที่จะเกิดโรคหัวใจรุนแรง (serious heart conditions) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) หรือโรคมะเร็งที่ยังควบคุมไม่ได้

โปรดดูรูปที่ 1 แสดงผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของกลุ่มย่อยเฉพาะแต่ละกลุ่ม เป็นการวิเคราะห์จากการทดลองเชิงสำรวจในกลุ่มย่อยแต่ละกลุ่ม ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลของกลุ่มย่อยเฉพาะกลุ่มในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดความรุนแรงของโรคตามคำจำกัดความของ CDC

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลประสิทธิผลในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อโควิด-19* ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

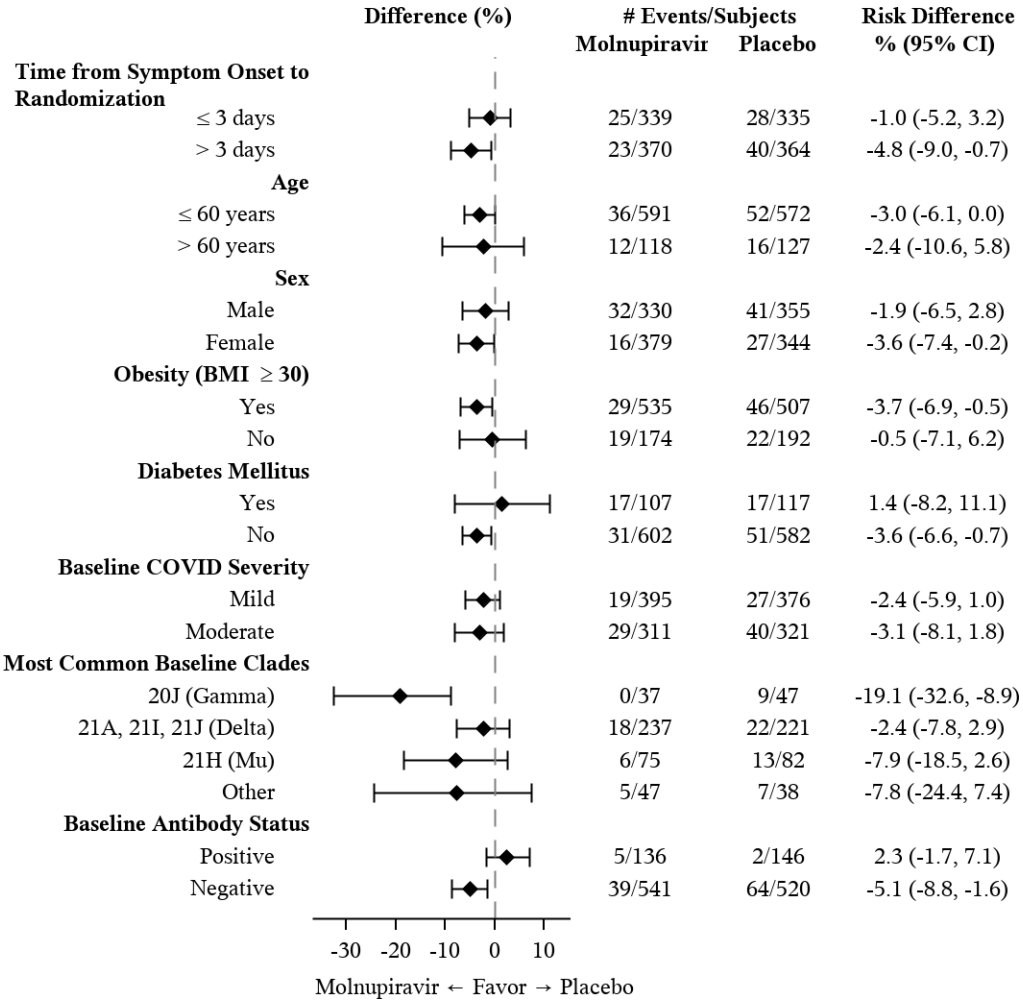
ยา Molnupiravir (จำนวน 709 ราย) จำนวน (%)	**ยาหลอก (จำนวน 699 ราย) จำนวน (%)**	**ปรับความแตกต่างของอัตราการตายของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง Adjusted Risk Difference % (95% CI)**
เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ≥24 ชั่วโมงจากการได้รับการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute care) ในโรงพยาบาลหรือหน่วยบริการ เช่น ห้องฉุกเฉิน ไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
เสียชีวิตตลอดระยะเวลา 29 วัน ไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	

*ผลลัพธ์หลัก primary efficacy ได้จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้น (interim analysis) ในอาสาสมัครจำนวน 762 ราย ณ เวลาที่วิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้น (interim analysis) ร้อยละ 7.3 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา molnupiravir ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตตลอดระยะเวลา 29 วัน (จำนวน 28 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับยา molnupiravir ทั้งหมด 385 ราย) เปรียบเทียบกับร้อยละ 14.1 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 53 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกทั้งหมด 377 ราย) โดยปรับความแตกต่างของอัตราการตายของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง (adjusted risk difference) เท่ากับ -6.8%, 95% CI ของช่วง (-11.3%, -2.4%) และค่า 2-sided p-value = 0.0024

ปรับลดความแตกต่างของอัตราการตายของกลุ่มทดลองที่ได้รับยา molnupiravir และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก (adjusted relative risk reduction) ร้อยละ 30 (95% CI: 1%, 51%).

ปรับการวิเคราะห์โดยแบ่งเป็นชั้นภูมิ ตามระยะเวลาที่แสดงอาการของโรคโควิด-19 (≤3 วัน กับ >3 วัน [4-5 วัน])

รูปที่ 1 แสดงผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของกลุ่มย่อยเฉพาะแต่ละกลุ่ม ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคโควิด-19 และไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (อาสาสมัครทั้งหมดได้รับการสุ่มให้รับยา molnupiravir หรือยาหลอก)



ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) ใช้วิธี Miettinen และ Nurminen

modified intent-to-treat population คือจะนำอาสาสมัครทุกคนที่สุ่มเข้ากลุ่มการทดลองแต่ละกลุ่ม มาวิเคราะห์รวมตามกลุ่มที่สุ่มเข้าถึงแม้จะมีข้อมูลสูญหายก็ไม่ตัดออก

ตัวอย่างซีรั่ม ณ ตอนเริ่มต้นถูกประเมินด้วยชุดตรวจ Roche Elecsys anti-N assay เพื่อตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgM, IgG และ IgA ต่อ nucleocapsid protein ของไวรัส SARS-CoV-2

ผลของการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analyses) จัดเป็นการวิจัยเชิงสำรวจ

5.2. คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยา molnupiravir อยู่ในรูป prodrug คือ 5´-isobutyrate และถูก hydrolysed ได้เป็น n-hydroxycytidine (NHC) ระหว่างกระบวนการดูดซึมยา NHC เป็นสารที่พบในระบบไหลเวียนเป็นหลัก เมื่อเข้าสู่เซลล์จะถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูป NHC-TP โดยผ่านกระบวนการ anabolism NHC ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยกระบวนการ metabolism ได้เป็น uridine และ/หรือ cytidine โดยเกิดปฏิกิริยาผ่าน endogenous pathway เดียวกับกระบวนการสังเคราะห์

วงแหวน pyrimidine เภสัชจลนศาสตร์ของ NHC แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: เภสัชจลนศาสตร์ของ NHC หลังจากรับประทานยา molnupiravir หลายครั้งในขนาด 800 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

	ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (Geometric Mean) ของ NHC (%CV)
เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย	
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (นาโนกรัม×ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*	8260 (41.0)
C_{max} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)*	2330 (36.9)
C_{12hr} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)*	31.1 (124)
เภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี	
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (นาโนกรัม×ชั่วโมง/มิลลิลิตร)	8330 (17.9)
C_{max} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	2970 (16.8)
C_{12hr} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	16.7 (42.8)
AUC Accumulation Ratio	1.09 (11.8)
การดูดซึม	
เวลาที่พบระดับยา NHC สูงสุดในพลาสมา T_{max} (ชั่วโมง)†	1.50 [1.00 – 2.02]
ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา	ทำให้ระดับยาสูงสุด (C_{max}) ลดลงร้อยละ 35 แต่ไม่มีผลต่อค่า AUC
การกระจายตัวของยา	
การจับกับ plasma proteins ภายนอกร่างกาย (*in vitro*)	0%
ปริมาตรการกระจายยา Apparent Volume of Distribution (ลิตร)*	142
การกำจัดยา	
Effective $t_{1/2}$ (ชั่วโมง)	3.3
การกำจัดยา Apparent Clearance (ลิตร/ชั่วโมง)*	76.9
สัดส่วนของยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป NHC ในช่วงเวลา 0-12 ชั่วโมง (Fraction of dose excreted in urine over the time interval of 0-12 hours)	3% (81.6%)

หากไม่มีการระบุ หมายถึง เป็นค่าที่ได้จากการศึกษาระยะที่ 1 ในอาสาสมัครสุขภาพดี
* เป็นค่าที่ได้จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population PK analysis)
† ค่ามัธยฐาน [ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด]

<u>การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ</u>

ผลจากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic analysis) บ่งชี้ว่าอายุ เพศ เชื้อชาติและความรุนแรงของโรค ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ NHC อย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา molnupiravir ในผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

การกำจัดยาทางไตไม่ใช่ช่องทางหลักในการกำจัดยา NHC ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร ผู้ที่ไตทำงานบกพร่องในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา NHC อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยา molnupiravir และ NHC ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หรือผู้ที่ต้องทำ dialysis

ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

ไม่มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยา molnupiravir และ NHC ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง ข้อมูลจากการศึกษาพรีคลินิกบ่งชี้ว่าตับไม่ใช่ช่องทางหลักในการกำจัด NHC ออกจากร่างกาย ดังนั้นผู้ที่ตับทำงานบกพร่องไม่น่าที่จะส่งผลต่อปริมาณ NHC ที่ได้รับ

จุลชีววิทยา

ฤทธิ์ในการยับยั้งไวรัส

จากการทดสอบในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่า NHC (nucleoside analogue metabolite ของยา molnupiravir) มีฤทธิ์ต้านเชื้อ SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) โดยมีค่าความเข้มข้นของตัวยาที่ต้องใช้เพื่อรักษาโรคให้ได้ผล [50% effective concentrations (EC50)] อยู่ระหว่าง 0.67-2.7 μM ในเซลล์เพาะเลี้ยง A549 cells และ 0.32-2.0 μM ในเซลล์เพาะเลี้ยง Vero E6 cells NHC มีฤทธิ์คล้ายคลึงกันในการต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Alpha (B.1.1.7) สายพันธุ์ Beta (B.1351) สายพันธุ์ Gamma (P.1) สายพันธุ์ Delta (B.1.617.2) สายพันธุ์ Lambda (C.37) สายพันธุ์ Mu (B 1.621) และสายพันธุ์ Omicron (BA.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.4 และ BA.5) ด้วยค่าเฉลี่ย EC50 เท่ากับ 0.55-3.0 μM ทั้งนี้ไม่พบว่ามีผลกระทบต่อฤทธิ์ในการยับยั้งไวรัสของ NHC ในการต้านเชื้อ SARS-CoV-2 เมื่อให้ NHC ร่วมกับยา remdesivir ในเซลล์เพาะเลี้ยง

การดื้อยา

ไม่พบ amino acid substitutions ในเชื้อ SARS-CoV-2 ที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อ NHC ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 ที่ประเมินการใช้ยา molnupiravir ในการรักษาโรคโควิด-19 ทั้งนี้การศึกษาเพื่อประเมินการคัดเลือกเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ดื้อต่อ NHC ในเซลล์เพาะเลี้ยงยังไม่เสร็จสมบูรณ์ จากการศึกษาเพื่อตรวจหาเชื้อดื้อยาในไวรัสกลุ่มโคโรนา

อื่นๆ ได้แก่ MHV และ MERS-CoV พบว่ามีความเป็นไปได้น้อยที่เชื้อมีการพัฒนาการดื้อยาต่อ NHC หลังจากที่เพาะเลี้ยงเซลล์จำนวน 30 พาสสาจ (passages) พบว่ามีความไวลดลงเพียง 2 เท่าและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ดื้อต่อ NHC

ในการศึกษาทางคลินิก ลำดับของกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลง (มีการทดแทนที่ หายไปหรือเพิ่มขึ้น) ตรวจพบได้บ่อยขึ้นในลำดับสารพันธุกรรมทั้งเส้นของเชื้อไวรัสจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา molnupiravir เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งพบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนตรงโปรตีนหนามของเชื้อไวรัสในตำแหน่งที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม monoclonal antibodies และ vaccines ทั้งนี้ยังไม่ทราบว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีผลต่อระบบการสาธารณสุขอย่างไร

การดื้อยาแบบข้ามกลุ่ม (Cross-Resistance)

ในเซลล์เพาะเลี้ยง NHC ยังคงมีฤทธิ์ต้านไวรัสโดยการแทนที่เอนไซม์ polymerase (nsp 12) เช่น F480L, V557L และ E802D เป็นต้น ซึ่งเอนไซม์เหล่านี้มีส่วนทำให้ความไวต่อยา remdesivir ลดลง ข้อมูลดังกล่าวจึงบ่งชี้ว่าไม่มีการดื้อยาแบบ cross-resistance

ฤทธิ์ในการต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในโมเดลสัตว์ทดลอง

ฤทธิ์ในการต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ของยา molnupiravir แสดงให้เห็นในโมเดลหนู mouse, แฮมเตอร์ และ ferret ที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เมื่อให้ยาภายใน 1-2 วันก่อนติดเชื้อไวรัส ใน ferrets ที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ยา molnupiravir ทำให้ปริมาณเชื้อไวรัส (virus titers) SARS-CoV-2 ในระบบทางเดินหายใจส่วนบนลดลงอย่างมีนัยสำคัญและยับยั้งการแพร่กระจายของไวรัสไปสู่สัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับยาได้ 100% ในหนูแฮมเตอร์สายพันธุ์ Syrian ที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ยา molnupiravir ลด viral RNA และปริมาณเชื้อไวรัส (virus titers) ที่ปอดของสัตว์ทดลอง การวิเคราะห์จุลพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อปอดจากการตัดชิ้นเนื้อหลังจากที่มีการติดเชื้อพบว่า ระดับของ SARS-CoV-2 viral antigen ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ รอยโรคที่เคยเสียหายของปอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มสัตว์ทดลองที่ได้รับการรักษาด้วยยา molnupiravir เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ความเป็นพิษต่อเซลล์จากการศึกษาภายนอกร่างกาย (in vitro)

NHC (nucleoside analogue metabolite ของยา molnupiravir) มีความเป็นพิษต่อเซลล์ของ mammalian cell หลายชนิด ค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการมีชีวิตรอดของเซลล์ได้ร้อยละ 50 (CC_{50}) อยู่ระหว่าง 7.5 μM (human lymphoid CEM cell line) ถึง >100 μM จากการทดสอบโดยให้ยาเป็นเวลา 3 วัน ยา molnupiravir ยังยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) ของเซลล์ต้นแบบ (progenitor cells) จากไขกระดูกของมนุษย์ด้วยค่า CC_{50} เท่ากับ 24.9 μM สำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นแบบในระยะ erythroid และเท่ากับ 7.7 μM สำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นแบบในระยะ myeloid จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี colony formation assays โดยนับจำนวน colony ที่เกิดขึ้นภายหลังจากการบ่มเพาะไว้ 14 วัน

การที่เคยมี Viral RNA ต่ำ แล้วกลับสูงขึ้น (Viral RNA Rebound)

หลังจากการรักษา ตรวจพบระดับการแพร่กระจาย RNA ของไวรัส SARS-CoV-2 สูงขึ้น (กล่าวคือ การที่เคยมี viral RNA ต่ำ แล้วกลับสูงขึ้น) ในตัวอย่างสารคัดหลั่งจากด้านหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal samples) ในวันที่ 10, วันที่ 15 และ/หรือ วันที่ 29 ซึ่งพบในกลุ่มย่อยของผู้ที่ได้รับยา**ลาเกฟรีโอ**และยาหลอกจากการศึกษาระยะที่ 3 MOVe-OUT trial ทั้งนี้มีหลักฐานการกลับเป็นซ้ำของอาการ COVID-19 ร่วมกับ viral RNA rebound ในตัวอย่างสารคัดหลั่งจากด้านหลังโพรงจมูกของทั้งสองกลุ่ม (กลุ่มที่ได้รับยา**ลาเกฟรีโอ**และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) โดยพบประมาณร้อยละ 1

viral RNA rebound ที่พบหลังจากการรักษา ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์หลักของการศึกษาที่ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตตลอดระยะเวลา 29 วันหลังจากได้รับยา**ลาเกฟรีโอ**ติดต่อกันครบ 5 วันของคอร์สการรักษา อีกทั้ง viral RNA rebound ที่พบหลังจากการรักษาก็ไม่สัมพันธ์กับการตรวจพบไวรัสก่อโรคในเซลล์เพาะเลี้ยง ในตัวอย่างส่งตรวจจากการป้ายด้านหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal swab)

5.3. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การก่อให้เกิดมะเร็ง การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์

<u>การก่อให้เกิดมะเร็ง</u>

จากการศึกษาการก่อมะเร็ง โดยทดสอบให้ยาในขนาด 30, 100 หรือ 300 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทางปากแก่หนูไมซ์ที่ผ่านการตัดต่อยีน (RasH2 transgenic (Tg.RasH2)) เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน พบว่ายา molnupiravir ไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง

<u>การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์</u>

จากการศึกษาภายนอกร่างกาย *(in vitro)* ยา molnupiravir และ NHC ให้ผลเป็นบวกในการทดสอบการกลายพันธุ์ในเชื้อแบคทีเรีย [bacterial reverse mutation assay (Ames assay)] ทั้ง with และ without metabolic activation ส่วนการศึกษาการกลายพันธุ์ภายในร่างกาย *(in vivo)* ในสัตว์กัดแทะ 2 โมเดล ได้แก่ Pig-a mutagenicity assay ให้ผลก้ำกึ่ง ส่วน Big Blue® (cII Locus) transgenic rodent assay ยา molnupiravir ให้ผลเป็นลบ จากการทดสอบไมโครนิวเคลียสภายนอกร่างกาย (*in vitro*) ยา molnupiravir ให้ผลเป็นลบ และไม่ทำให้เกิดความเสียหายต่อโครโมโซม (ทั้ง with และ without metabolic activation) และจากการทดสอบไมโครนิวเคลียสภายในร่างกาย *(in vivo)* ในหนูแรท ยา molnupiravir ก็ให้ผลเป็นลบ ทั้งนี้มีการจัดทำแผนการศึกษาเพื่อประเมินผลกระทบต่อเซลล์สืบพันธุ์ไว้แล้ว โดยจะทำการศึกษาการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ในเซลล์สืบพันธุ์ของสัตว์กัดแทะเพศผู้ที่ผ่านการตัดต่อยีน

จากข้อมูลความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (genotoxicity data) ทั้งหมดที่กล่าวมาและระยะเวลาในการรักษา (5

วัน) ยา molnupiravir มีความเสี่ยงต่ำในการก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (genotoxicity)

ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์

ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ การผสมพันธุ์ และการเจริญระยะต้นของเอ็มบริโอ เมื่อให้ยา molnupiravir ในหนูแรทเพศเมียและเพศผู้ที่ขนาดยา NHC ประมาณ 2 และ 6 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ตามลำดับ

พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

จากการศึกษาความเป็นพิษที่มีระยะเวลา 3 เดือนในหนูแรท โดยให้ขนาดยา ≥500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 5 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) พบความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน โดยพบความผิดปกติในระยะการสร้างกระดูกขึ้นใหม่จาก growth cartilage บริเวณกระดูกต้นขาหลัง (femur) และกระดูกแข้ง (tibia) ของหนูแรท ทั้งนี้ ไม่พบความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อนจากการศึกษาความเป็นพิษที่มีระยะเวลา 1 เดือนในหนูแรทเมื่อให้ขนาดยาจนถึง 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 4 และ 8 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์เพศหญิงและเพศชายตามลำดับ) ในสุนัขเมื่อให้ขนาดยาจนถึง 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นระยะเวลา 14 วัน (ใกล้เคียงกับขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) หรือในการศึกษาความเป็นพิษที่มีระยะเวลา 1 เดือนโดยให้ขนาดยาจนถึง 2,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 19 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้มนุษย์) ในหนูไมซ์

ไม่พบ growth cartilage ในโครงกระดูกที่โตเต็มวัย (mature skeletons) ดังนั้น ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อนจึงไม่เกิดขึ้นในมนุษย์วัยผู้ใหญ่ แต่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยเด็ก *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4) ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน และ (4.2 ประชากรเด็ก)]*

พบความเป็นพิษของไขกระดูกแบบ reversible และขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้ ในเซลล์สร้างเม็ดเลือด (haematopoietic cell lines) ของสุนัข เมื่อให้ขนาดยา ≥17 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (น้อยกว่าขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) พบว่าเซลล์เม็ดเลือด peripheral blood cell และปริมาณของเกล็ดเลือดลดลงเล็กน้อยหลังจากได้รับยา molnupiravir 7 วัน แต่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นรุนแรงขึ้นหลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลานาน 14 วัน ไม่พบทั้งความเป็นพิษของไขกระดูกและความเป็นพิษต่อระบบเลือดจากการศึกษาความเป็นพิษที่มีระยะเวลา 1 เดือนในหนูไมซ์ โดยให้ขนาดยาจนถึง 2,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 19 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) และจากการศึกษาความเป็นพิษที่มีระยะเวลา 3 เดือนในหนูแรท โดยให้ขนาดยาจนถึง 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 9 และ 15 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์เพศหญิงและเพศชายตามลำดับ)

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

ส่วนประกอบของตัวแคปซูล (capsule content) :

Croscarmellose sodium (E468)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Magnesium stearate (E470b)

Microcrystalline cellulose (E460)

ส่วนประกอบของปลอกแคปซูล (capsule shell) :

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

ส่วนประกอบของหมึกพิมพ์ (printing ink) :

Butyl alcohol

Dehydrated alcohol

Isopropyl alcohol

Potassium hydroxide

Propylene glycol (E1520)

Purified water

Shellac

Strong ammonia solution

Titanium dioxide (E171)

6.2. ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3. อายุของยา

30 เดือน

6.4. ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยา molnupiravir แคปซูล ไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5. ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

บรรจุในขวดพลาสติก HDPE พร้อมฝาปิดทำจากพอลิโพรพิลีน (polypropylene) ขวดละ 40 แคปซูล

6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

การกำจัดของเสียที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาหรือยาที่ไม่ใช้แล้ว ให้เป็นไปตามความเหมาะสมกับบริบทของท้องถิ่นนั้นๆ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 30/64 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

21 มกราคม 2565

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

มิถุนายน 2566

ข้อมูลฉลากผลิตภัณฑ์

LAGEVRIO
Lagevrio 200 mg hard capsules

40 capsules

Active substance(s)

Each capsule contains 200 mg of molnupiravir.

List of Excipients

Capsule content: Croscarmellose sodium (E468), Hydroxypropyl cellulose (E463), Magnesium stearate (E470b) and Microcrystalline cellulose (E460)
Capsule shell: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171) and Red iron oxide (E172)
Printing ink: Butyl alcohol, Dehydrated alcohol, Isopropyl alcohol, Potassium hydroxide, Propylene glycol (E1520), Purified water, Shellac, Strong ammonia solution and Titanium dioxide (E171).

Method of administration

For oral use.

Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

The capsules should be swallowed whole with a sufficient amount of fluid (e.g., a glass of water).

The capsules should not be opened, crushed or chewed.

Scan QR code for more information.

Scan QR code for more information.

Storage condition

Store below 30°C

ยาควบคุมพิเศษ

ใช้เฉพาะโรงพยาบาลและคลินิกเวชกรรม

Reg. No. 1C 30/64 (NC)
SN
EXP (ยาสิ้นอายุ)
Lot

Manufactured by:
- Patheon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio 45237, USA
- MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Puerto Rico, USA
- Patheon Inc., Ontario LIN 5Z5, Canada

Packed by:
- Merck Sharp & Dohme Corp., Wilson, North Carolina 27893, USA
- Patheon Inc., Ontario LIN 5Z5, Canada
- Sharp Corporation, Allentown, Pennsylvania 18106, USA

Released by:
- Merck Sharp & Dohme Corp., Wilson, North Carolina 27893, USA
- Sharp Corporation, Allentown, Pennsylvania 18106, USA

Imported by:

MSD (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in patients who were 18 years of age and older, who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.

This medicinal product is under the conditional approval for emergency use of medicinal products for human use in emergency situation during a pandemic crisis.

The prescribed physician is required to report any adverse reactions to the Food and Drug Administration.

Please read the information carefully.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lagevrio 200 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 200 mg of molnupiravir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsules: Swedish Orange opaque size 0 capsules. The capsules have the corporate logo and "82" printed in white ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lagevrio® (molnupiravir) is indicated for the treatment of COVID-19 in patients who were 18 years of age and older, who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19. (see sections 4.2 and 5.1 for information on posology and limits of clinical trial population).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours

Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

for 5 days, with or without food *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.2)]*. Take Lagevrio as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset *[*see *PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.1)*; *CLINICAL STUDIES].*

Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2

Limitations of use

- Lagevrio is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacyhave not been established.
- Lagevrio is not for use for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.
- Lagevrio is not approved for use in any other indications including for use for the treatment of COVID-19.

Missed dose

If the patient misses a dose of Lagevrio within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.

Should a patient require hospitalization due to COVID-19 with severe or critical condition after starting treatment with Lagevrio, the patient should complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider's discretion.

<u>Inclusion criteria</u>

<u>Medical conditions or other factors as follows put patients who were 18 years of age and older at increased risk of progressing to severe COVID-19:</u>

- Age >60 years
- Active cancer (excluding minor cancers not associated with immunosuppression or significant morbidity/mortality [eg, basal cell carcinomas])

- Chronic kidney disease (excluding participants on dialysis or has reduced eGFR <30 mL/min/1.73 m^2; See Section 5.2)
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Obesity (body mass index* of 30 or higher)
- Serious heart conditions (heart failure, coronary artery disease, or cardiomyopathies)
- Diabetes mellitus

Special populations

Geriatric Use

No dosage adjustment in geriatric patients is recommended. *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.2)].*

Renal impairment

No dosage adjustment in patients with any degree of renal impairment is recommended. *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.2)].*

Hepatic impairment

No dosage adjustment in patients with hepatic impairment is recommended. *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.2)].*

Pediatric use

Molnupiravir is not authorized for use in patients less than 18 years of age.

Bone and cartilage toxicity were observed in a 3-month, repeat-dose toxicology study in rats. The safety and efficacy of molnupiravir have not been established in pediatric patients [*see CLINICAL PARTICULARS (4.4); Bone and Cartilage Toxicity and PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.3); Animal Toxicology and/or Pharmacology].*

Method of administration

For oral use.

Lagevrio capsules can be taken with or without food.

The capsules should be swallowed whole with a sufficient amount of fluid (e.g., a glass of water). The capsules should not be opened, crushed or chewed.

4.3 Contraindications

Lagevrio is contraindicated in:

Patients with a history of clinically significant hypersensitivity to the active substance (molnupiravir) or to any of the excipients (see section 6.1).

4.4 Special warnings and precautions for use

There are limited clinical data available for molnupiravir. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with molnupiravir use.

Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, molnupiravir may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of molnupiravir in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, molnupiravir is not recommended for use during pregnancy. When considering molnupiravir for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using molnupiravir during pregnancy to the pregnant individual. Molnupiravir is authorized to be prescribed to a pregnant individual only after the healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use molnupiravir during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and the potential risks of using molnupiravir during pregnancy were communicated to the pregnant individual.

Advise individuals of childbearing potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception correctly and consistently, as applicable, during treatment with molnupiravir and for 4 days after the final dose *[see CLINICAL PARTICULARS (4.6); Pregnancy, Females and Males of Reproductive Potential and PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.3); Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility].*

Prior to initiating treatment with molnupiravir, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated. Pregnancy status does not need to be confirmed in patients who have undergone permanent sterilization, are currently using an intrauterine system or

contraceptive implant, or in whom pregnancy is not possible. In all other patients, assess whether the patient is pregnant based on the first day of last menstrual period in individuals who have regular menstrual cycles, is using a reliable method of contraception correctly and consistently or have had a negative pregnancy test. A pregnancy test is recommended if the individual has irregular menstrual cycles, is unsure of the first day of last menstrual period or is not using effective contraception correctly and consistently,

Hypersensitivity Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with molnupiravir. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue molnupiravir and initiate appropriate medications and/or supportive care.

Bone and Cartilage Toxicity

Molnupiravir is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. Bone and cartilage toxicity was observed in rats after repeated dosing *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.3); Animal Toxicology and/or Pharmacology].* The safety and efficacy of molnupiravir have not been established in pediatric patients *[see CLINICAL PARTICULARS (4.2); Pediatric use].*

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of molnupiravir authorized under this EUA. No clinical drug-drug interaction trials of molnupiravir with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, have been conducted *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.2)].*

Drug Interaction Studies

In vitro study results indicated that molnupiravir and NHC are not substrates of CYP enzymes or human P-gp and BCRP transporters. *In vitro* study results also indicated that molnupiravir and NHC are not inhibitors of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 or inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 and BCRP or inducers of CYP1A2, 2B6, and 3A4. The interaction between molnupiravir with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, has not been evaluated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data, molnupiravir may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of molnupiravir in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, molnupiravir is not recommended during pregnancy *[see CLINICAL PARTICULARS (4.4); Embryo-Fetal Toxicity].* In an animal reproduction study, oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 8 times the human NHC (N4-hydroxycytidine) exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced fetal growth at ≥3 times the human NHC exposure at the RHD. Oral administration of molnupiravir to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced fetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD (see Data). When considering molnupiravir for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using molnupiravir during pregnancy to the pregnant individual. Molnupiravir may only be prescribed to a pregnant individual after the prescribing healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use molnupiravir during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and potential risks of using molnupiravir during pregnancy were communicated to the pregnant individual. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy *(see Clinical Considerations).*

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

COVID-19 in pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes, including preeclampsia, eclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, venous thromboembolic disease, and fetal death.

Data

Animal Data

In an embryofetal development (EFD) study in rats, molnupiravir was administered orally to pregnant rats at 0, 100, 250, or 500 mg/kg/day from gestation days (GDs) 6 to 17. Molnupiravir was also administered orally to pregnant rats at up to 1,000 mg/kg/day from GDs 6 to 17 in a preliminary EFD study. Developmental toxicities included post-implantation losses, malformations of the eye, kidney, and axial skeleton, and rib variations at 1,000 mg/kg/day (8 times the human NHC exposure at the RHD) and decreased fetal body weights and delayed ossification at ≥500 mg/kg/day (3 times the human NHC exposure at the RHD). There were no developmental toxicities at ≤250 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Maternal toxicities included decreased food consumption and body weight losses, resulting in the early sacrifice of two of sixteen animals at 1,000 mg/kg/day, and decreased body weight gain at 500 mg/kg/day.

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced fetal body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD). Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal fecal output at 750 mg/kg/day.

In a pre- and post-natal developmental study, molnupiravir was administered orally to female rats at doses up to 500 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD) from GD6 through lactation day 20. No effects were observed in offspring.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of molnupiravir or its metabolites in human milk. NHC was detected in the plasma of nursing pups from lactating rats administered molnupiravir *(see Data).* It is unknown whether molnupiravir has an effect on the breastfed infant or effects on milk production.

Based on the potential for adverse reactions in the infant from molnupiravir, breastfeeding is not recommended during treatment with molnupiravir and for 4 days after the final dose. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir *[see CLINICAL PARTICULARS*

(4.4); Embryo-Fetal Toxicity, Bone and Cartilage Toxicity].

Data

When molnupiravir was administered to lactating rats at ≥250 mg/kg/day in the pre- and post- natal development study, NHC was detected in plasma of nursing pups.

Fertility

Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal studies, molnupiravir may cause fetal harm when administered to a pregnant individual.

Pregnancy Testing

Prior to initiating treatment with molnupiravir, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated *[see CLINICAL PARTICULARS (4.4); Embryo-Fetal Toxicity].*

Contraception

Females

Advise individuals of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir *[see CLINICAL PARTICULARS (4.4); Embryo-Fetal Toxicity].*

Males

While the risk is regarded as low, nonclinical studies to fully assess the potential for molnupiravir to affect offspring of treated males have not been completed. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose of molnupiravir. The risk beyond three months after the last dose of molnupiravir is unknown. Studies to understand the risk beyond three months are ongoing.

Molnupiravir was equivocal (neither clearly positive nor negative) in one *in vivo* mutagenicity assay of reticulocytes and RBCs which are used to reflect prior effects on hematopoietic stem cells in bone marrow. Molnupiravir was not mutagenic when assessed in a second *in vivo* assay of liver (somatic cells) and bone marrow (somatic cells and stem cells) from transgenic rats administered molnupiravir for 28 days. In contrast to somatic cells, germ cells (eggs and sperm) pass genetic information from

generation to generation. A planned study of male testicular germ cells from transgenic rats will assess the potential for molnupiravir to affect offspring of treated males *[see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.3); Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility].*

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions from clinical studies

The following adverse reactions have been observed in the clinical study of molnupiravir that supported the EUA. The adverse reaction rates observed in these clinical trials cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. Additional adverse events associated with molnupiravir may become apparent with more widespread use.

Overall, more than 900 subjects have been exposed to molnupiravir 800 mg twice daily in clinical trials. The safety assessment of molnupiravir is primarily based on an analysis from subjects followed through Day 29 in the Phase 3 study in non – hospitalized subjects with COVID-19 (MOVe-OUT) *(see PHARMACOLOGICAL PROPERTIES (5.1); CLINICAL STUDIES).*

The safety of molnupiravir was evaluated based on an analysis of a Phase 3 double-blind trial (MOVe-OUT) in which 1,411 non-hospitalized subjects with COVID-19 were randomized and treated with molnupiravir (N=710) or placebo (N=701) for up to 5 days. Adverse events were those reported while subjects were on study intervention or within 14 days of study intervention completion/discontinuation.

Discontinuation of study intervention due to an adverse event occurred in 1% of subjects receiving molnupiravir and 3% of subjects receiving placebo. Serious adverse events occurred in 7% of subjects receiving molnupiravir and 10% receiving placebo; most serious adverse events were COVID-19 related. Adverse events leading to death occurred in 2 (<1%) subjects receiving molnupiravir and 12 (2%) of subjects receiving placebo.

The most common adverse reactions in the molnupiravir treatment group in MOVe-OUT are presented in Table 1, all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Table 1: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 1% of Subjects Receiving Molnupiravir in MOVe-OUT*

	Molnupiravir N=710	Placebo N=701
Diarrhea	2%	2%
Nausea	1%	1%
Dizziness	1%	1%
*Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to study intervention by the investigator.		

Laboratory Abnormalities

Selected Grade 3 and 4 laboratory abnormalities in chemistry (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and lipase) and hematology (hemoglobin, platelets, and leukocytes) parameters all occurred at a rate of less than or equal to 2% and occurred at a similar rate across arms in MOVe-OUT.

Post-Authorization Experience

The following adverse reactions have been identified during post-authorization use of molnupiravir. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal Disorders

vomiting

Immune System Disorders

hypersensitivity, anaphylaxis, angioedema *[see CLINICAL PARTICULARS (4.4); Hypersensitivity Including Anaphylaxis]*

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

erythema, pruritus, rash, urticaria

4.9 Overdose

There is no human experience of overdosage with molnupiravir. Treatment of overdose with

molnupiravir should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Haemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: not yet assigned.

Mechanism of action

Molnupiravir is a prodrug with antiviral activity against SARS-CoV-2. It is metabolized to the cytidine nucleoside analogue, NHC which distributes into cells where NHC is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP incorporation (as NHC-monophosphate [NHC-MP]) into SARS-CoV-2 RNA by the viral RNA polymerase (nsp12) results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. The mechanism of action (known as viral error catastrophe or viral lethal mutagenesis) is supported by biochemical and cell culture data, studies of SARS-CoV-2 infection in animal models, and analyses of SARS-CoV-2 genome sequences in human subjects treated with molnupiravir.

Pharmacodynamic effects

The relationship between NHC and intracellular NHC-TP with antiviral efficacy has not been evaluated clinically.

CLINICAL STUDIES

Clinical data supporting this EUA are based on data from 1,433 randomized subjects in the Phase 3 MOVe-OUT trial (NCT04575597). MOVe-OUT is a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial studying molnupiravir for the treatment of non-hospitalized patients with mild-to-moderate COVID-19 who are at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization. Eligible subjects were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. The study included symptomatic subjects not vaccinated against SARS-CoV-2 and who had laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 5 days of randomization. Subjects were randomized 1:1 to receive 800 mg of molnupiravir or placebo orally twice daily for 5 days.

At baseline, in all randomized subjects, the median age was 43 years (range: 18 to 90); 17% of subjects were over 60 years of age and 3% were 75 years of age or older; 49% of subjects were male; 57% were White, 5% Black or African American, 3% Asian, 50% Hispanic or Latino. The majority of subjects were enrolled from sites in Latin America (46%) and Europe (33%); 12% were enrolled in Africa, 6% were enrolled in North America and 3% were enrolled in Asia. Forty-eight percent of subjects received molnupiravir or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (74%), over 60 years of age (17%), and diabetes (16%). Among 792 subjects (55% of total randomized population) with available baseline SARS-CoV-2 variant/clade identification results, 58% were infected with Delta (B.1.617.2 and AY lineages), 20% were infected with Mu (B.1.621), 11% were infected with Gamma (P.1), and the remainder were infected with other variants/clades. Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 2 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalized or died through Day 29 due to any cause). The efficacy results are based on unvaccinated adults who were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer.

Please refer to Figure 1 for results by certain subgroups. These subgroup analyses are considered exploratory. Data are not available in certain subgroups of subjects who are at high risk for progression to severe COVID-19 as defined by CDC.

Table 2: Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19*

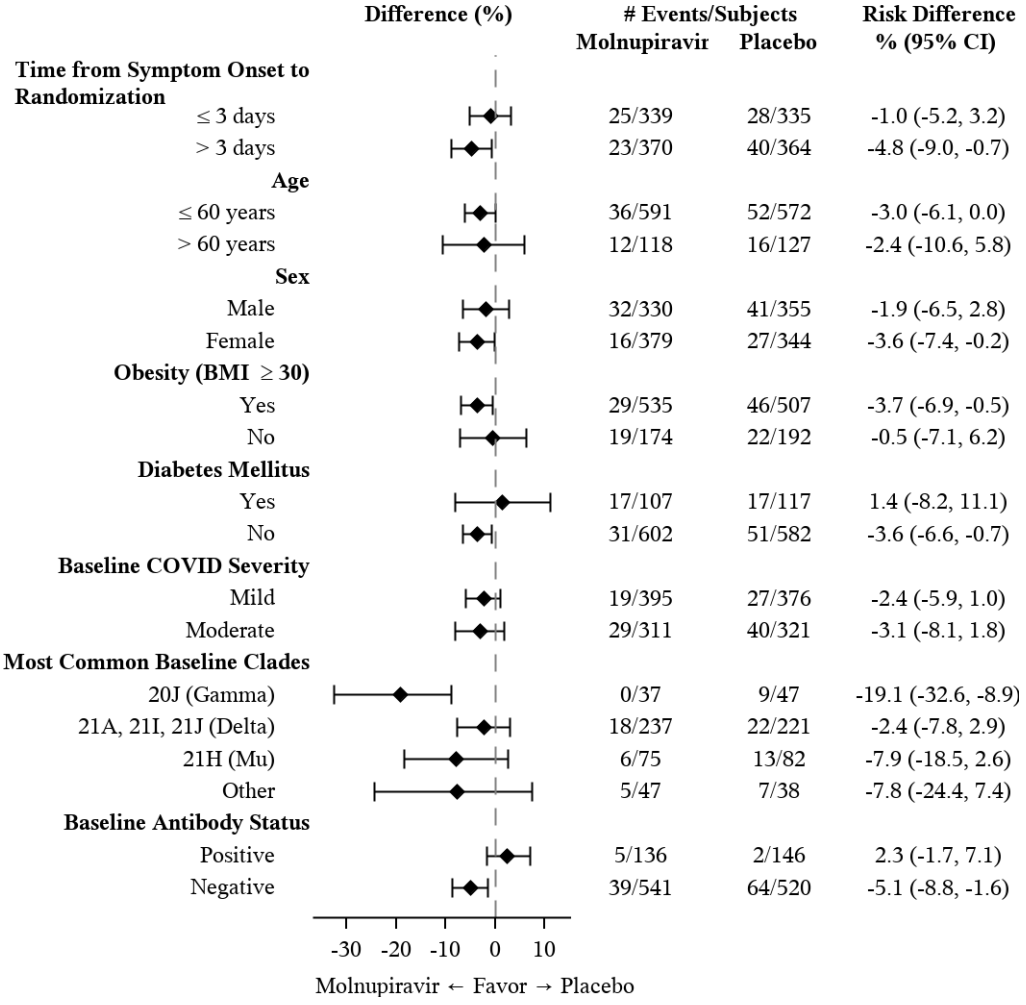
Molnupiravir (N=709) n (%)	Placebo (N=699) n (%)	Adjusted Risk Difference % (95% CI)
All-cause hospitalization ≥24 hours for acute care or death through Day 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
All-cause mortality through Day 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	

*The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 762 subjects. At the interim analysis, 7.3% of patients who received molnupiravir were either hospitalized or died through Day 29 (28/385), compared with 14.1% of placebo-treated patients (53/377). The adjusted risk difference was -6.8% with a 95% CI of (-11.3%, -2.4%) and 2-sided p-value = 0.0024.

Adjusted relative risk reduction of molnupiravir compared to placebo for all randomized subjects was 30% (95% CI: 1%, 51%).

Analyses are adjusted by the stratification factor of time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4- 5] days).

Figure 1. Subgroup Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 - All-Randomized Subjects



The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method.

The modified intent-to-treat population is the efficacy analysis population.

Baseline serum samples were evaluated with the Roche Elecsys anti-N assay to test for the presence of antibodies (IgM, IgG and IgA) against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein.

The findings of these subgroup analyses are considered exploratory.

5.2 Pharmacokinetic properties

Molnupiravir is a 5′-isobutyrate prodrug of NHC that is hydrolyzed during or after absorption. NHC, the primary circulating analyte, is taken up by cells and anabolized to NHC-TP. NHC is eliminated by metabolism to uridine and/or cytidine through the same pathways involved in endogenous pyrimidine metabolism. NHC pharmacokinetics are shown in Table 3.

Table 3: Pharmacokinetics of NHC After Multiple Oral Administration of 800 mg Molnupiravir Every 12 Hours

	NHC Geometric Mean (%CV)
Pharmacokinetics in Patients	
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C_{max} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C_{12hr} (ng/mL)*	31.1 (124)
Pharmacokinetics in Healthy Subjects	
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C_{max} (ng/mL)	2970 (16.8)
C_{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC Accumulation Ratio	1.09 (11.8)
Absorption	
T_{max} (hr)†	1.50 [1.00 – 2.02]
Effect of Food	35% reduction in C_{max}, no effect on AUC
Distribution	
Plasma Protein Binding (*in vitro*)	0%
Apparent Volume of Distribution (L)*	142
Elimination	
Effective $t_{1/2}$ (hr)	3.3
Apparent Clearance (L/hr)*	76.9
Fraction of dose excreted in urine over the time interval of 0-12 hours	3% (81.6%)
Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects, unless otherwise indicated. *Values were obtained from population PK analysis. †Median [min - max]	

Special populations

Population pharmacokinetic analysis results indicated that age, sex, race, ethnicity, or disease severity do not meaningfully influence the pharmacokinetics of NHC.

Pediatric Patients

Molnupiravir has not been studied in pediatric patients.

Patients with Renal Impairment

Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. In a population PK analysis, mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the pharmacokinetics

of NHC. The pharmacokinetics of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 or on dialysis.

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with moderate and severe hepatic impairment. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination; therefore, hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure.

Microbiology

Antiviral Activity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) with 50% effective concentrations (EC_{50} values) ranging between 0.67 to 2.7 μM in A-549 cells and 0.32 to 2.0 μM in Vero E6 cells. NHC had similar antiviral activity against SARS- CoV-2 variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B 1.621) and Omicron (BA.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.4 and BA.5) with mean EC_{50} values of 0.55-3.0 μM. NHC had non-antagonistic antiviral activity with remdesivir against SARS-CoV-2 in cell culture.

Resistance

No amino acid substitutions in SARS-CoV-2 associated with resistance to NHC have been identified in Phase 2 clinical trials evaluating molnupiravir for the treatment of COVID-19. Studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture have not been completed. Resistance selection studies have been conducted with other coronaviruses (MHV and MERS-CoV) and showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture, only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified.

In clinical trials, encoded amino acid changes (substitutions, deletions or insertions) were more likely to be detected in viral sequences in subjects treated with molnupiravir compared to placebo. In a small number of subjects amino acid changes in the spike protein occurred at positions targeted by monoclonal antibodies and vaccines. The clinical and public health significance of these changes are unknown.

Cross-Resistance

NHC retained activity in cell culture against virus with polymerase (nsp 12) substitutions (e.g., F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir sensitivity, indicating a lack of cross-resistance.

Activity against SARS-CoV-2 in animal models

The antiviral activity of molnupiravir has been demonstrated in mouse, hamster, and ferret models of SARS-CoV-2 infection when dosing was administered prior to or within 1-2 days after viral challenge. In SARS-CoV-2 infected ferrets, molnupiravir significantly reduced SARS-CoV-2 viral titers in the upper respiratory tract and completely inhibited viral spread to untreated contact animals. In SARS-CoV-2 infected Syrian hamsters, molnupiravir reduced viral RNA and infectious virus titers in the lungs of animals. Histopathological analysis of lung tissue harvested after infection showed significantly reduced SARS-CoV-2 viral antigen levels and a lower abundance of pulmonary lesions in molnupiravir-treated animals compared with controls.

In Vitro Cytotoxicity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, had variable cytotoxicity against different mammalian cell types with CC_{50} values ranging from 7.5 μM (human lymphoid CEM cell line) to >100 μM, in 3-day exposure assays. Molnupiravir inhibited the proliferation of human bone marrow progenitor cells with CC_{50} values of 24.9 μM and 7.7 μM for erythroid and myeloid progenitor proliferation, respectively, in 14-day colony formation assays.

Viral RNA Rebound

Post-treatment increases in SARS-CoV-2 RNA shedding levels (i.e., viral RNA rebound) in nasopharyngeal samples were observed on Day 10, Day 15, and/or Day 29 in a subset of LAGEVRIO and placebo recipients in the Phase 3 MOVe-OUT trial. Approximately 1% of both LAGEVRIO and placebo recipients had evidence of recurrent COVID-19 symptoms coinciding with a rebound in viral RNA levels in nasopharyngeal samples.

Post-treatment viral RNA rebound was not associated with the primary clinical outcome of hospitalization or death through Day 29 following the single 5-day course of LAGEVRIO treatment. Post-treatment viral RNA rebound also was not associated with the detection of cell culture infectious virus in nasopharyngeal swab samples.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Molnupiravir was not carcinogenic in a 6-month oral carcinogenicity study in RasH2 transgenic (Tg.RasH2) mice at any dose tested (30, 100 or 300 mg/kg/day).

Mutagenesis

Molnupiravir and NHC were positive in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames assay) with and without metabolic activation. Molnupiravir was studied in two *in vivo* rodent mutagenicity models. The *in vivo* Pig-a mutagenicity assay gave equivocal results. Molnupiravir was negative in the *in vivo* Big Blue® (cII Locus) transgenic rodent mutagenicity assay. Molnupiravir was negative for induction of chromosomal damage in *in vitro* micronucleus (with and without metabolic activation) and *in vivo* rat micronucleus assays. To assess effects on germ cells, a transgenic rodent male germ cell mutagenicity assay is planned.

Based on the totality of the available genotoxicity data and the duration of treatment (5 days), molnupiravir is low risk for genotoxicity.

Impairment of Fertility

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when molnupiravir was administered to female or male rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times, respectively, the human NHC exposure at the recommended human dose (RHD).

Animal Toxicology and/or Pharmacology

Bone and cartilage toxicity changes resulting in impaired transformation of growth cartilage into new bone were observed in the femur and tibia of rats in a 3-month toxicity study at ≥500 mg/kg/day (5 times the human NHC exposure at the RHD). There was no bone or cartilage toxicity in a 1-month toxicity study in rats up to 500 mg/kg/day (4 and 8 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively), in dogs dosed for 14 days up to 50 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD), or in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD).

Growth cartilage is not present in mature skeletons, therefore the bone and cartilage findings are not relevant for adult humans but may be relevant for pediatric patients *[see CLINICAL PARTICULARS (4.4); Bone and Cartilage Toxicity and CLINICAL PARTICULARS (4.2 Pediatric*

population); Pediatric Use].

Reversible, dose-related bone marrow toxicity affecting all hematopoietic cell lines was observed in dogs at ≥17 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Mild decreases in peripheral blood cell and platelet counts were seen after 7 days of molnupiravir treatment progressing to more severe hematological changes after 14 days of treatment. Neither bone marrow nor hematological toxicity was observed in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD) and a 3-month toxicity study in rats up to 1,000 mg/kg/day (9 and 15 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content:

Croscarmellose sodium (E468)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460)

Capsule shell:

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Printing ink:

Butyl alcohol
Dehydrated alcohol
Isopropyl alcohol
Potassium hydroxide
Propylene glycol (E1520)
Purified water
Shellac
Strong ammonia solution
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months

6.4 Special precautions for storage

Store molnupiravir capsules below 30°C.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottles with a polypropylene closure containing 40 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

1C 30/64 (NC)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

21 January 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2023

LABELING INFORMATION

LAGEVRIO
Lagevrio 200 mg hard capsules

40 capsules

Active substance(s)

Each capsule contains 200 mg of molnupiravir.

List of Excipients

Capsule content: Croscarmellose sodium (E468), Hydroxypropyl cellulose (E463), Magnesium stearate (E470b) and Microcrystalline cellulose (E460)

Capsule shell: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171) and Red iron oxide (E172)

Printing ink: Butyl alcohol, Dehydrated alcohol, Isopropyl alcohol, Potassium hydroxide, Propylene glycol (E1520), Purified water, Shellac, Strong ammonia solution and Titanium dioxide (E171).

Method of administration

For oral use.

Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

The capsules should be swallowed whole with a sufficient amount of fluid (e.g., a glass of water).

The capsules should not be opened, crushed or chewed.

Scan QR code for more information.

Scan QR code for more information.

Storage condition

Store below 30°C

ยาควบคุมพิเศษ

ใช้เฉพาะโรงพยาบาลและคลินิกเวชกรรม

Reg. No. 1C 30/64 (NC)
SN
EXP (ยาสิ้นอายุ)
Lot

Manufactured by:

- Patheon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio 45237, USA
- MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Puerto Rico, USA
- Patheon Inc., Ontario LIN 5Z5, Canada

Packed by:

- Merck Sharp & Dohme Corp., Wilson, North Carolina 27893, USA
- Patheon Inc., Ontario LIN 5Z5, Canada
- Sharp Corporation, Allentown, Pennsylvania 18106, USA

Released by:

- Merck Sharp & Dohme Corp., Wilson, North Carolina 27893, USA
- Sharp Corporation, Allentown, Pennsylvania 18106, USA

Imported by:

MSD (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand