

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

โมลนาทริส

โมลนาทริสมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ต้องการออกซิเจนเสริม และเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง ภายใต้การอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แบบมีเงื่อนไขในสถานการณ์ฉุกเฉินที่มีการระบาดใหญ่ของโรค แพทย์ผู้จ่ายจำเป็นต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารายตามที่กำหนด โปรดอ่านข้อมูลอย่างละเอียด

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

โมลนาทริส 200 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูลแข็ง

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

แต่ละแคปซูลประกอบด้วย molnupiravir 200 มิลลิกรัม ส่วนประกอบอื่น ๆ โปรดดูหัวข้อ 6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

แคปซูลเบอร์ 0 ทึบแสง สีขาว ปลายแคปซูลด้านหนึ่งมีตัวอักษร “M200” สีดำ และอีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “V” สีดำ บนตัวแคปซูล ภายในแคปซูลบรรจุผงสีขาวถึงเหลืองอ่อน

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1. ข้อบ่งใช้

ยาโมลนาทริส (molnupiravir) มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ไม่ต้องการออกซิเจนเสริมและเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.1 สำหรับข้อมูลขนาดยาและวิธีการใช้ยาและข้อจำกัดของกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยทางคลินิก)

4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

ผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำของยาโมลนาทริส คือ 800 มิลลิกรัม (200 มิลลิกรัมจำนวน 4 แคปซูล) รับประทานห่างกันทุก 12

ชั่วโมง เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 5 วัน โดยรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)] ให้ยาโมลนาทริสเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากทราบผลการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโควิด-19 และให้ยาภายใน 5 วันหลังเริ่มมีอาการ [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.1); การศึกษาทางคลินิก]

ข้อจำกัดในการใช้

- ยาโมลนาทริส ไม่ให้ใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 5 วันเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในกรณีใช้ยาวนานกว่านี้
- ยาโมลนาทริส ไม่ให้ใช้ในกรณีเพื่อก่อนหรือหลังการสัมผัสเพื่อป้องกันโรคโควิด-19
- ยาโมลนาทริส ไม่ให้ใช้ในกรณีข้อบ่งใช้อื่นใดที่ไม่ใช่การรักษาโรคโควิด-19

ลิมรับประทานยา

หากผู้ป่วยลิมรับประทานยาโมลนาทริส ตามเวลาและนิกได้ใน 10 ชั่วโมง ให้รับประทานยาทันทีที่นึกขึ้นได้ แต่หากลิมรับประทานยาโมลนาทริส นานเกิน 10 ชั่วโมง ให้รับประทานโดสถัดไปตามเวลาการให้ยาปกติโดยข้ามมื้อที่ลิมไป ผู้ป่วยไม่ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าเพื่อชดเชยมื้อยาที่ลิมรับประทาน

กรณีผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือเข้าขั้นวิกฤติหลังจากเริ่มการรักษาด้วยโมลนาทริส ผู้ป่วยควรได้รับยาจนครบระยะเวลาการรักษา 5 วัน ตามดุลยพินิจของผู้ให้บริการทางการแพทย์

การเลือกกลุ่มผู้ป่วย

ภาวะทางการแพทย์หรือปัจจัยอื่น ๆ ดังต่อไปนี้ ทำให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามไปเป็นโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง:

- อายุ > 60 ปี
- โรคมะเร็งที่ยังควบคุมไม่ได้ (active cancer) (ไม่รวมถึงมะเร็งที่ไม่ลุกลามที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunosuppression) หรือ อัตราป่วย/อัตรารายที่มีนัยสำคัญ [เช่น มะเร็งผิวหนังชนิด basal cell carcinomas])
- โรคไตเรื้อรัง (ทั้งนี้ไม่รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องล้างไต หรือ ผู้ที่มีค่า eGFR ลดลง <30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร หัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2))
- โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease)
- โรคอ้วน (BMI \geq 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร)

- ภาวะที่จะเกิดโรคหัวใจรุนแรง ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease) หรือโรคของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathies)
- โรคเบาหวาน

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

ยังไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]

ผู้ที่ไตทำงานบกพร่อง

ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องไม่มีความรุนแรงในระดับใดก็ตาม [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]

วิธีการใช้ยา

เป็นยาสำหรับรับประทาน

ยาแคปซูลโมลนาทริส สามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

ควรกลืนยาแคปซูลทั้งเม็ดพร้อมน้ำ 1 แก้ว ไม่ควรแกะ บดหรือเคี้ยวแคปซูลยา

4.3. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้โมลนาทริส ใน:

ผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อตัวยาสำคัญ (molnupiravir) หรือต่อตัวยาไม่สำคัญใด ๆ ที่ได้รับในหัวข้อ 6.1

4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ข้อมูลการใช้ยา molnupiravir ในทางคลินิกยังมีอยู่จำกัด อาจพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงหรือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ทราบมาก่อนที่ยังไม่เคยมีรายงานจากการใช้ยา molnupiravir

ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์

จากข้อมูลที่พบในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในสัตว์ทดลอง ยา molnupiravir อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกเมื่อให้ ยาในสตรีมีครรภ์ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ในการประเมินถึงความเสี่ยงของความ ผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งหรือปัญหาต่างๆอื่นไม่พึงประสงค์ต่อมารดาและทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์ หากพิจารณาแล้วว่าต้องให้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ แพทย์ผู้ส่งจ่าย ยาต้องสื่อสารถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์ ยา molnupiravir ได้รับ อนุมัติให้ส่งจ่ายในสตรีมีครรภ์ได้ต่อเมื่อแพทย์พิจารณาแล้วว่าจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยเฉพาะ ราย หากตัดสินใจใช้ยา molnupiravir ในสตรีระหว่างครรภ์ แพทย์ผู้ส่งจ่ายยาต้องมีเอกสารบันทึกรับรองว่าได้ อธิบายถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์แก่สตรีมีครรภ์รายนั้นๆ

ให้คำแนะนำแก่ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ถึงความเสี่ยงต่อทารกและให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูก ต้องและสม่ำเสมอ) ในระหว่างรับการรักษาจนถึง 4 วันหลังได้รับยา molnupiravir โดสสุดท้าย *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติ ทางคลินิก (4.6); สตรีมีครรภ์, ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ทั้งเพศหญิงและเพศชาย และหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); การก่อให้เกิดมะเร็ง การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์]*

ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยยา molnupiravir ให้ประเมินผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เป็นรายบุคคลว่าตั้งครรภ์หรือไม่ กรณีที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องยืนยันสถานะการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ทำหมันถาวร ผู้ที่กำลังใช้ห่วงอนามัย คุมกำเนิดหรือใช้ยาคุมกำเนิดฝังใต้ผิวหนัง รวมทั้งผู้ที่ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ ส่วนผู้ป่วยรายอื่นๆ ที่มีรอบประจำเดือน ปกติให้ประเมินว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือไม่ จากวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งล่าสุด ผู้ที่ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มี ประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) หรือมีผลทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบ ส่วนผู้ป่วยรายที่มีรอบประจำ เดือนไม่ปกติหรือไม่แน่ใจว่าวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งล่าสุดคือเมื่อไหร่หรือไม่ได้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มี ประสิทธิภาพ (ใช้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ) แนะนำให้ใช้ชุดทดสอบการตั้งครรภ์

การเกิดภาวะภูมิไวเกินรวมถึงการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis)

1. มีรายงานถึงภาวะภูมิไวเกินรวมถึงการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) จากการใช้ยา molnupiravir
2. หากพบอาการหรืออาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินรวมถึงการแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) ที่มี นัยสำคัญทางคลินิก
3. ให้หยุดยา molnupiravir ทันที
4. และให้การรักษาด้วยยา และ/หรือ การรักษาแบบประคับประคอง

ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อน

ยา molnupiravir ไม่ได้ได้รับอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีเนื่องจากยาอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของกระดูกและกระดูกอ่อน พบความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อนในหนูแรทหลังจากให้ยาซ้ำๆ [ดูหัวข้อคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง] ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา molnupiravir ในผู้ป่วยเด็ก [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.2); การใช้ยาในเด็ก]

4.5. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

จากข้อมูลที่มีอยู่จำกัดภายใต้การได้รับอนุญาตผลิตภัณฑ์ยา molnupiravir ในสถานการณฉุกเฉิน ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยาระหว่างยาของยา molnupiravir กับยาอื่น ๆ หรือเมื่อใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆ ในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.2)]

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา

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 ร่วมกับยาอื่น ๆ หรือเมื่อใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆ ในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง

4.6. การเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ความเสี่ยงโดยสรุป

จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง ยา molnupiravir อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกเมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ในการประเมินถึงความเสี่ยงของความผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งหรือผลลัพธ์/ปัญหาต่างๆอันไม่พึงประสงค์ต่อมารดาและทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์ [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์] จากข้อมูลที่พบในการศึกษาการเจริญพันธุ์ในสัตว์ทดลอง การให้ยา molnupiravir ทางปากแก่หนูแรทที่ท้องในระยะเวลาที่มีการสร้างอวัยวะสำคัญต่างๆ ของร่างกาย (period of organogenesis) พบว่าเอมบริโอและตัวอ่อนตายและเกิดทารกวิรูปเมื่อได้รับยา NHC (N4-hydroxycytidine) ที่ขนาดยา 8 เท่าของขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ การเจริญเติบโตของตัวอ่อนลดลงเมื่อได้รับ

ยาที่ขนาดยา ≥ 3 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ การให้ยา molnupiravir ทางปากแก่กระต่ายที่ท้อง ในระยะที่มีการสร้างอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ของร่างกาย (period of organogenesis) พบว่าน้ำหนักตัวของตัวอ่อนลดลง เมื่อได้รับยา NHC ที่ขนาดยา 18 เท่าของขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ หากพิจารณาแล้วจะต้องให้ยา molnupiravir ในสตรีมีครรภ์ แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาต้องสื่อสารถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์แก่สตรีมีครรภ์รายนั้นๆ ยา molnupiravir สามารถส่งจ่ายให้แก่สตรีมีครรภ์ได้ต่อเมื่อแพทย์พิจารณาแล้วว่าจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย หากตัดสินใจใช้ยา molnupiravir ในสตรีระหว่างตั้งครรภ์ แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาต้องมีเอกสารบันทึกว่าได้อธิบายถึงประโยชน์กับความเสี่ยงของการใช้ยา molnupiravir ในระหว่างตั้งครรภ์แก่สตรีมีครรภ์รายนั้นๆ แล้ว อย่างไรก็ตามยังมีความเสี่ยงอื่นๆต่อมารดาและทารกในครรภ์ในสตรีมีครรภ์ที่ไม่ได้รับการรักษาโรคโควิด-19 (ดูหัวข้อ ข้อควรพิจารณาทางคลินิก)

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

ข้อควรพิจารณาทางคลินิก

โรคที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อมารดา และ/หรือทารกในครรภ์

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

ข้อมูล

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาพัฒนาการของเอมบริโอและตัวอ่อนในครรภ์ [embryofetal 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 กระดูกแกน และกระดูกซี่โครง 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 ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) 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 ความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของร่างกายมีเพียงตัวอ่อนมีน้ำหนักตัวลดลงที่ขนาดยา 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

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ความเสี่ยงโดยสรุป

ไม่มีข้อมูลว่ายา molnupiravir หรือ metabolites ของยาถูกพบในน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ทั้งนี้ตรวจพบ NHC ในพลาสมาของลูกหนูแรทที่กินนมจากแม่ที่ได้รับยา molnupiravir ในระหว่างให้นมลูก (ดู ข้อมูลในสัตว์ทดลอง) ยังไม่ทราบว่ายานี้ มีผลต่อทารกที่ดื่มนมแม่หรือมีผลต่อการผลิตน้ำนมแม่หรือไม่

เนื่องจากมีแนวโน้มของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา molnupiravir ในทารก จึงแนะนำให้งดให้นมบุตรในระหว่างรับการรักษาด้วยยา molnupiravir จนถึง 4 วันหลังได้รับยาโดสสุดท้าย ในบางรายอาจพิจารณาให้หยุดให้นมลูกพร้อมกับทิ้งน้ำนมที่ปั๊มออกมาในระหว่างรับการรักษาด้วยยา molnupiravir จนถึง 4 วันหลังได้รับยาโดสสุดท้าย [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางคลินิก (4.4); ความเป็นพิษต่อเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์, ความเป็นพิษต่อกระดูก และกระดูกอ่อน]

ข้อมูล

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

การเจริญพันธุ์

ผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ทั้งเพศหญิงและเพศชาย

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยา molnupiravir อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกเมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์

การทดสอบการตั้งครรภ์

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

การคุมกำเนิด

เพศหญิง

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

เพศชาย

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

จากการทดสอบการกลายพันธุ์ภายในร่างกาย (*in vivo*) ของยา molnupiravir ให้ผลไม่ชัดเจนในครั้งแรก (ไม่แสดงผลบวกหรือผลลบอย่างชัดเจน) โดยการวิเคราะห์หาค่า reticulocytes และจำนวนเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นตัวสะท้อนให้ทราบถึงผลกระทบต่อเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ได้จากไขกระดูก 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 แผนการศึกษาที่จะทำการศึกษาเซลล์สืบพันธุ์ของอัมตะหนูแรทเพศผู้ที่ผ่านการตัดต่อยีน จะประเมินความเป็นไปได้ของยา molnupiravir ที่จะส่งผลกระทบต่อรุ่นลูกของบุตรชายที่ได้รับการรักษาด้วยยา molnupiravir หรือไม่ [ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.3); การก่อให้เกิดมะเร็ง การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์]

4.7. ผลต่อความสามารถในการขับชี่และทำงานกับเครื่องจักรกล

ไม่มีการศึกษาว่ายาามีผลต่อความสามารถในการขับชี่และทำงานกับเครื่องจักรกลหรือไม่

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 และไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตลอดระยะเวลา 29 วัน ในการศึกษา Phase 3 (MOVE-OUT) *[ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (5.1); การศึกษาทางคลินิก]*

ความปลอดภัยของยา molnupiravir ประเมินจากการวิเคราะห์ผลการวิจัยในการทดลองแบบสุ่มและปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง Phase 3 (MOVE-OUT) ในอาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ป่วยโควิด-19 และไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 1,411 ราย โดยถูกสุ่มให้ได้รับยา molnupiravir จำนวน 710 ราย หรือได้รับยาหลอกจำนวน 701 รายเป็นระยะเวลาจนถึง 5 วัน ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเหมือนกับที่มีรายงานในระหว่างได้รับการรักษาจนถึง 14 วันหลังได้รับยาโตสสุดท้ายจากการวิจัยเชิงทดลอง (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) และค่าพารามิเตอร์จากการตรวจทางโลหิตวิทยา (ได้แก่ hemoglobin, platelets, และ leukocytes) ทั้งหมดพบในอัตราร้อยละ ≤ 2 และคล้ายคลึงกันในกลุ่มทดลองทั้งสองกลุ่มของการศึกษา MOVE-OUT

ประสบการณ์การใช้ยาหลังจากได้รับอนุมัติ

มีการระบุถึงอาการข้างเคียงดังต่อไปนี้ในระหว่างการใช้ molnupiravir หลังจากได้รับอนุมัติ เนื่องจากอาการข้างเคียงเหล่านี้รายงานโดยสมัครใจจากประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน จึงเป็นไปได้เสมอที่จะประมาณความถี่ของอาการข้างเคียงเหล่านี้ได้อย่างน่าเชื่อถือหรือสร้างความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการได้รับยา

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) การแพ้ยาแบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) [ดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา (4.4)]

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

ผื่นแดง ผื่น ลมพิษ

4.9. การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่พบเหตุการณ์การได้รับยา molnupiravir เกินขนาดในมนุษย์ กรณีที่ได้รับยา molnupiravir เกินขนาดควรให้

การรักษาแบบประคับประคอง รวมถึงติดตามประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วย การฟอกเลือด (haemodialysis) อาจใช้ไม่ได้ผลในการกำจัด NHC ออกจากร่างกาย

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1. คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: ยาด้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic use) อยู่ในกลุ่มยาด้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสโดยตรง (direct acting antivirals)

ATC code: ยังไม่ได้รับรหัสยาในระบบ ATC

กลไกการออกฤทธิ์

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

ฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์

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 อย่างในการเกิดอาการรุนแรงของโรค ได้แก่ มีอายุมากกว่า 60 ปี เป็นโรคเบาหวาน โรคอ้วน (BMI \geq 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) ผลการตรวจสอบสารพันธุกรรมในอาสาสมัคร 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

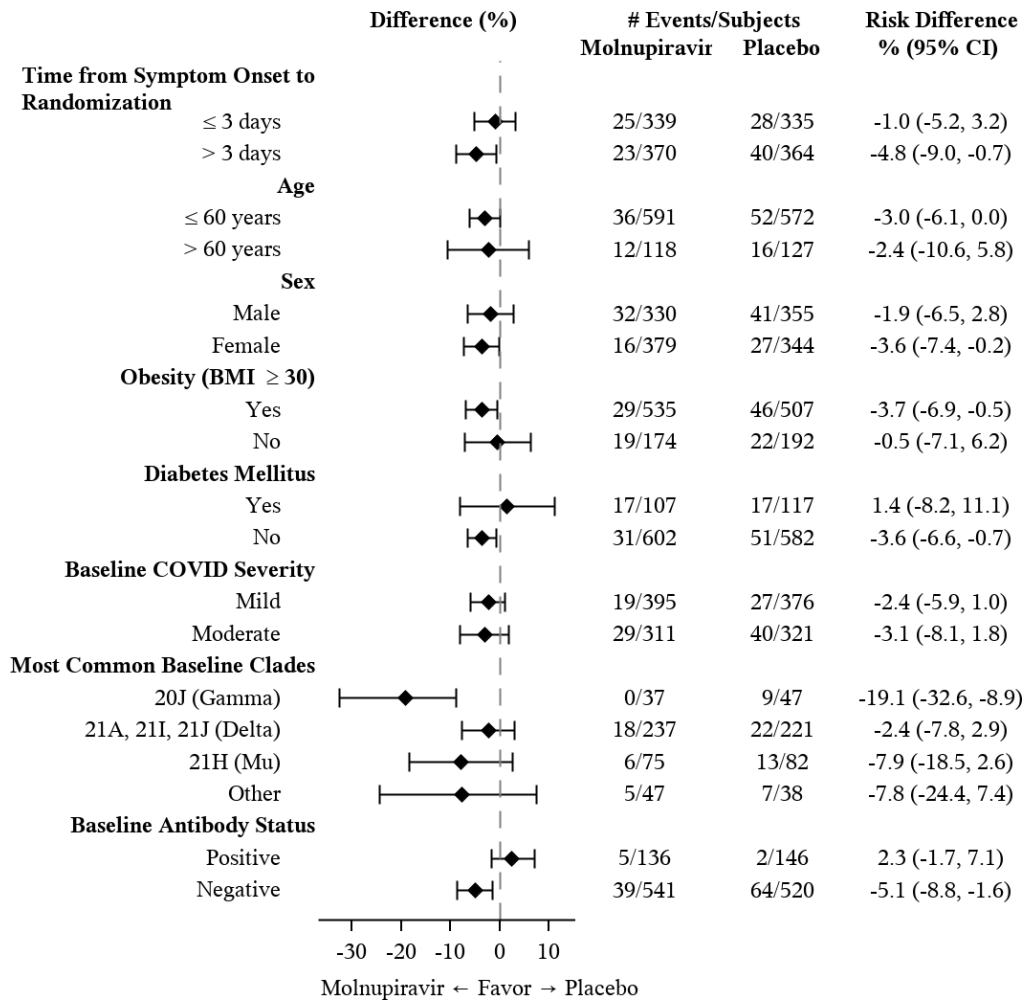
ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์หลัก primary endpoint (ร้อยละของอาสาสมัครที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตตลอดระยะเวลา 29 วันไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม) ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพได้จากผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ยังไม่ได้รับวัคซีนและมีความเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่างในการเกิดอาการรุนแรงของโรค ได้แก่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

โปรดดูรูปที่ 1 แสดงผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของกลุ่มย่อยเฉพาะแต่ละกลุ่ม เป็นการวิเคราะห์จากการทดลองเชิงสำรวจในกลุ่มย่อยแต่ละกลุ่ม ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลของกลุ่มย่อยเฉพาะกลุ่มในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดความเสี่ยงของโรคตามคำจำกัดความของ CDC

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลประสิทธิผลในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อโควิด-19* ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ยา Molnupiravir (จำนวน 709 ราย) จำนวน (%)	ยาหลอก (จำนวน 699 ราย) จำนวน (%)	ปรับความแตกต่างของอัตราการตาย ของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง Adjusted Risk Difference % (95% CI)
เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ≥ 24 ชั่วโมงจากการได้รับการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute care) ในโรงพยาบาลหรือหน่วยบริการ เช่น ห้องฉุกเฉินไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม		
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 คือจะนำอาสาสมัครทุกคนที่สู่มเข้ากลุ่มการทดลองแต่ละกลุ่ม มาวิเคราะห์รวมตามกลุ่มที่สู่มเข้าถึงแม้จะมีข้อมูลสูญหายก็ไม่ตัดออก

ตัวอย่างซีรัม 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 เดียวกับกระบวนการสังเคราะห์วงแหวน pyrimidine เภสัชจลนศาสตร์ของ NHC แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: เภสัชจลนศาสตร์ของ NHC หลังจากรับประทานยา molnupiravir หลายครั้งในขนาด 800 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง

	ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (Geometric Mean) ของ NHC (%CV)
เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย	
AUC _{0-12hr} (นาโนกรัม×ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*	8260 (41.0)
C _{max} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)*	2330 (36.9)
C _{12hr} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)*	31.1 (124)
เภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี	
AUC _{0-12hr} (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 (<i>in vitro</i>)	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]	

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

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 มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือผู้ที่ต้องทำ dialysis

ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

ไม่มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยา molnupiravir และ NHC ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง ข้อมูลจากการศึกษาพรีคลินิกบ่งชี้ว่าตับไม่ใช่ช่องทางหลักในการกำจัด NHC ออกจากร่างกาย ดังนั้นผู้ที่ตับทำงานบกพร่องไม่น่าที่จะส่งผลกระทบต่อปริมาณ NHC ที่ได้รับ

จุดชีววิทยา

ฤทธิ์ในการยับยั้งไวรัส

จากการทดสอบในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่า NHC (nucleoside analogue metabolite ของยา molnupiravir) มีฤทธิ์ต้านเชื้อ SARS-CoV-2 โดยมีค่าความเข้มข้นของตัวยาที่ต้องใช้เพื่อรักษาโรคให้ได้ผล [50% effective concentrations (EC50)] อยู่ระหว่าง 0.67-2.66 μM ในเซลล์เพาะเลี้ยง A549 cells และ 0.32-2.03 μM ในเซลล์เพาะเลี้ยง Vero E6 cells NHC มีฤทธิ์คล้ายคลึงกันในการต้านเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Alpha (B.1.1.7) สายพันธุ์ Beta (B.1351) สายพันธุ์ Gamma (P.1) และสายพันธุ์ Delta (B.1.617.2) ด้วยค่า EC50 เท่ากับ 1.59, 1.77, 1.32 และ 1.68 μM ตามลำดับ ไม่พบว่ามีผลกระทบต่อฤทธิ์ในการยับยั้งไวรัสของ 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 ที่ติดต่อ NHC ในเซลล์เพาะเลี้ยงยังไม่เสร็จสมบูรณ์ จากการศึกษาเพื่อตรวจหาเชื้อดื้อยาในไวรัสกลุ่มโคโรนา อื่นๆ ได้แก่ MHV และ MERS-CoV พบว่ามีความเป็นไปได้น้อยที่เชื่อมีการพัฒนาการดื้อยาต่อ NHC หลังจากที่เพาะเลี้ยงเซลล์จำนวน 30 พาสเสจ (passages) พบว่ามีความไวลดลงเพียง 2 เท่าและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ติดต่อ NHC ในเซลล์เพาะเลี้ยง NHC ยังคงมีฤทธิ์ต้านไวรัสโดยการแทนที่เอนไซม์ polymerase (nsp 12) เช่น F480L, V557L และ E802D เป็นต้น ซึ่งเอนไซม์เหล่านี้มีส่วนทำให้ความไวต่อยา remdesivir ลดลง ข้อมูลดังกล่าวจึงบ่งชี้ว่าไม่มีการดื้อยาแบบ cross-resistance

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

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 (CC50) อยู่ระหว่าง 7.5 μ M (human lymphoid CEM cell line) ถึง >100 μ M จากการทดสอบโดยให้ยาเป็นเวลา 3 วัน ยา molnupiravir ยังยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) ของเซลล์ต้นแบบ (progenitor cells) จากไขกระดูกของมนุษย์ด้วยค่า CC50 เท่ากับ 24.9 μ M สำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นแบบในระยะ erythroid และเท่ากับ 7.7 μ M สำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นแบบในระยะ myeloid จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี colony formation assays โดยนับจำนวน colony ที่เกิดขึ้นภายหลังจากการบ่มเพาะไว้ 14 วัน

5.3. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การก่อให้เกิดมะเร็ง การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์

การก่อให้เกิดมะเร็ง

การศึกษาการก่อมะเร็งของยา molnupiravir ในหนูเมาส์อยู่ระหว่างดำเนินโครงการ

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

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 โดยจะทำการศึกษาการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ในเซลล์สืบพันธุ์ของสัตว์กัดแทะเพศผู้ที่ผ่านการตัดต่อ ยีน

จากข้อมูลความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (genotoxicity data) ทั้งหมดที่กล่าวมาและระยะเวลาในการรักษา (5 วัน) ยา molnupiravir มีความเสี่ยงต่ำในการก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม (genotoxicity)

ความผิดปกติของภาวะเจริญพันธุ์

ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ การผสมพันธุ์ และการเจริญระยะต้นของเอ็มบริโอ เมื่อให้ยา molnupiravir ในหนูแรท เพศเมียและเพศผู้ที่ขนาดยา 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 ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ เพศหญิงและเพศชายตามลำดับ) ในสุนัขเมื่อให้ขนาดยาจนถึง 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นระยะเวลา 14 วัน

(ใกล้เคียงกับขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) หรือในการศึกษาความเป็นพิษที่มีระยะเวลา 1 เดือนโดยให้ขนาดยาจนถึง 2,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็น 19 เท่าของขนาดยา NHC ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ในหนูไม่ซี

ไม่พบ growth cartilage ในโครงกระดูกที่โตเต็มวัย (mature skeletons) ดังนั้น ความเป็นพิษต่อกระดูกและกระดูกอ่อนจึงไม่เกิดขึ้นในมนุษย์วัยผู้ใหญ่ แต่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วย [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 เดือนในหนูไม่ซี 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):

Hydroxypropyl Cellulose, microcrystalline Cellulose, croscarmellose sodium, magnesium Stearate

ส่วนประกอบของเปลือกแคปซูล (capsule shell):

Titanium dioxide, Hypromellose

ส่วนประกอบของหมึกพิมพ์ (printing ink):

Shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, purified water, strong ammonia solution, potassium hydroxide, black iron oxide

6.2. ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3. อายุของยา

24 เดือน

6.4. ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ในภาชนะบรรจุเดิม

6.5. ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

บรรจุในขวดพลาสติก HDPE พร้อมฝาพลาสติกชนิด polypropylene พร้อมแผ่นซีบอลูมิเนียมปิดผนึก
ขวดละ 40 แคปซูล

6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

การกำจัดของเสียที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ยาหรือยาที่ไม่ใช้แล้ว ให้เป็นไปตามความเหมาะสมกับบริบทของท้องถิ่นนั้นๆ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ ฟาร์มาซูติคอล (ประเทศไทย) จำกัด
กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 44/65 (NG)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

กรกฎาคม 2565

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

กุมภาพันธ์ 2567