

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ACTUALIZACIÓN DE AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (AUE)
No. 001M-AUE-DNFD

Panamá 15 de junio de 2022.

Señores

Merck Sharp & Dohme Corp.

Nos dirigimos a ustedes para informarles que hemos procedido otorgar la “Autorización de Uso de Emergencia” para la **Actualización** presentada a nuestra Dirección de “**MOLNUPIRAVIR 200 mg CÁPSULAS**”, la cual es específica y se refiere a:
Información de Seguridad (**Reacciones Adversas, Advertencias y Precauciones, Interacciones y Embarazo y Lactancia**)

a. Descripción.

El molnupiravir es un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 por mutagénesis viral y es el éster 5'-isobutirato del análogo de ribonucleótido N4-hidroxicitidina (NHC).

El molnupiravir es un polvo de blanco a blanquecino que es soluble en agua.

b. Composición.

Cada cápsula contiene **200 mg de Molnupiravir** y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina y agua purificada.

La cubierta de la cápsula está hecha de hipromelosa, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio.

La cápsula se imprime con tinta blanca hecha de alcohol butílico, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, goma laca, solución de amoníaco fuerte y dióxido de titanio

c. Forma Farmacéutica.

Cápsulas

d. Vía de Administración.

Oral

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

e. Fabricante (s) del producto terminado y país (es):

Sitio de Manufactura	Responsabilidades
<i>Patheon Pharmaceuticals Inc.</i> Estados Unidos 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625, USA	Fabrica
<i>Patheon Inc.</i> 111 Consumers Drive Whitby Ontario (ON) L1N 5Z5, Canadá	Fabrica
<i>MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC,</i> Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, 00771, Puerto Rico, Estados Unidos	Fabrica
<i>Merck Sharp & Dohme Corp.</i> Estados Unidos	Titular

f. Presentación: Frascos plásticos de 40 Cápsulas que son de color Naranja Sueco opaco, con logotipo corporativo MSD y el número 82 impreso en tinta blanca.

g. Indicación

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. ha emitido una Autorización de Uso de Emergencia (AUE) para permitir el uso de emergencia del producto molnupiravir no aprobado para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada en adultos:

- Con resultados positivos de la prueba viral directa de SARS-CoV-2, y
- Que tienen alto riesgo de progreso a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte.
- Para quienes las opciones de tratamiento para la COVID-19 alternativas autorizadas por la FDA no sean accesibles o clínicamente apropiadas.

El molnupiravir no está aprobado por la FDA para ningún uso, incluido el uso para el tratamiento de la COVID-19. Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, considere cuidadosamente los riesgos y beneficios conocidos y potenciales.

Limitaciones De Uso Autorizado

El molnupiravir no está autorizado:

- Para uso en pacientes menores de 18 años.
- Para el inicio del tratamiento en pacientes que requieren hospitalización debido a la COVID-19. El beneficio del tratamiento con molnupiravir no se ha observado en sujetos cuando el tratamiento se inició después de la hospitalización debido a la COVID-19.
- Para usar durante más de 5 días consecutivos.
- Para profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de la COVID-19.

h. Contraindicación

No se han identificado contraindicaciones en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia del molnupiravir autorizado en virtud de esta AUE.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

i. Advertencias y Precauciones

Existen datos clínicos limitados disponibles para molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de molnupiravir.

- Toxicidad Embriofetal: no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo.
- **Se informaron reacciones de hipersensibilidad con el molnupiravir que incluyen la anafilaxia. Si presenta signos y síntomas de anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad de importancia clínica, descontinúe el uso de molnupiravir de manera inmediata y comience a tomar medicamentos adecuados y/o reciba tratamiento sintomático.**
- Toxicidad en Huesos y Cartílagos: el molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos.

j. Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas).

Tabla 1: Reacciones Adversas que se Produjeron en el 1 % o Más de los Sujetos que Recibieron Molnupiravir en el Estudio MOVE-OUT

	Molnupiravir N = 710	Placebo N = 701
Diarrea	2%	2%
Nauseas	1%	1%
Mareos	1%	1%

Los niveles de frecuencia de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que el investigador atribuyó a los fármacos del ensayo.

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la autorización del molnupiravir. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular una frecuencia confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario
Hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritema, erupción cutánea, urticaria

Panamá.

[Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano](#) (Noti-FACEDRA).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

k. Interacciones

No se han identificado interacciones farmacológicas en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia del molnupiravir autorizado en virtud de esta AUE.

No se han realizado ensayos clínicos de interacción farmacológica de molnupiravir con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 leve a moderada

l. Embarazo y Lactancia

- **Embarazo:** no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir.
- **Lactancia:** no se recomienda amamantar durante el tratamiento ni durante los 4 días posteriores a la última dosis de molnupiravir. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir.
- **Mujeres y varones con potencial reproductor.**
Con base en los estudios realizados en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a las gestantes.

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, se debe determinar si la paciente está embarazada, si existe indicación clínica.

Métodos anticonceptivos

Mujeres

Indicar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda mientras dure el tratamiento y durante 4 días después de la administración de la última dosis de molnupiravir.

Varones

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han culminado los estudios no clínicos para determinar completamente el potencial que tiene molnupiravir para afectar a la descendencia de los varones que reciben tratamiento. Indicar a los pacientes sexualmente activos que tienen parejas con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante mientras dure el tratamiento y durante como mínimo 3 meses después de la administración de la última dosis de molnupiravir.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Se desconoce el riesgo existente pasados los tres meses después de la administración de la última dosis de molnupiravir. Se encuentran en curso estudios para determinar el riesgo después de los tres meses.

Molnupiravir fue ambiguo (ni claramente positivo ni negativo) en una valoración de mutagenicidad in vivo de reticulocitos y glóbulos rojos que se utilizaron para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Molnupiravir no fue mutagénico cuando se evaluó en una segunda valoración in vivo del hígado (células somáticas) y la médula (células somáticas y células madre) de ratas transgénicas que recibieron molnupiravir durante 28 días. En contraste con las células somáticas, las células reproductoras (óvulos y espermatozoides) pasan la información genética de generación a generación. En un estudio proyectado de células reproductoras testiculares de ratas transgénicas se evaluará el potencial de molnupiravir para afectar a la camada de los machos que recibieron tratamiento.

m. Dosis y esquema

- 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos.
- Tome molnupiravir tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas.
- Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2.
- El molnupiravir no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Si el paciente omite una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas del momento en que se toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis normal.

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

El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

En caso de que un paciente requiera hospitalización después de comenzar el tratamiento con molnupiravir, el paciente puede completar todo el ciclo de tratamiento de 5 días a criterio del proveedor de atención médica.

n. Condiciones de almacenamiento.

Almacene las cápsulas de molnupiravir a una temperatura menor de 30°C.

o. Vida Útil

24 meses.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Se anexa la información completa y actualizada de la información para prescribir:

GUÍA INFORMATIVA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

GUÍA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y CUIDADORES

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Regulatorias Nacionales Regionales o la lista de uso de emergencia de la OMS, las cuales han emitido su Autorización de Uso de Emergencia.

La Autorización de Uso de Emergencia otorgada a **Molnupiravir Cápsulas 200 mg** no constituye un Registro Sanitario.

Fecha de emisión de Autorización: 14 de enero de 2022.

Duración de la Autorización.

La AUE otorgada será válida hasta cuando se promulgue una declaración del cese de la Emergencia Nacional, o se decida la cancelación por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ante circunstancias en que el uso constituya un riesgo a la salud de la población por encima del beneficio esperado.

[F] NOMBRE LAU
ROBINSON ELVIA
CARMEN - ID 1-19-1389

Firmado digitalmente por [F]
NOMBRE LAU ROBINSON ELVIA
CARMEN - ID 1-19-1389
Fecha: 2022.06.15 15:40:16
-05'00'

Mgtra. Elvia C. Lau R.
Directora Nacional de Farmacia y Drogas
Cédula: 1-19-1389

Fundamento legal:

Ley 66 de 10 de noviembre de 1947 que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá;
Ley 1 de 10 de enero de 2001 Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana;
Decreto Ejecutivo No. 64 de 28 de enero de 2020;
Decreto Ejecutivo No. 834 de 30 de agosto de 2021;
Resolución No. 280 de 13 de octubre de 2021

ANEXO 1

MOLNUPIRAVIR 200 mg
cápsulas

Guía Informativa para Profesionales de la Salud

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

GUÍA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MOLNUPIRAVIR EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

A fin de disminuir los riesgos del uso de este producto no aprobado en virtud de la AUE y para optimizar el beneficio potencial de molnupiravir, es necesario seguir los siguientes pasos. El uso de molnupiravir de acuerdo con esta AUE está limitado a lo siguiente (se deben cumplir todos los requisitos):

1. Tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en pacientes adultos con resultado positivo en la prueba directa del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) que tienen alto riesgo de progresión a la COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes no tienen acceso a opciones de tratamiento alternativas para la COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA, o dichas opciones no son clínicamente apropiadas [consulte *Limitaciones del uso autorizado (1)*].
2. En su calidad de profesional de la salud que prescribe el medicamento, revise la información de la "Guía informativa para pacientes y cuidadores" de forma conjunta con su paciente o cuidador antes de que el paciente reciba molnupiravir. Los profesionales de la salud deben entregar al paciente/cuidador una copia impresa o electrónica de la "Guía informativa para pacientes y cuidadores" antes de que el paciente reciba molnupiravir, y deben documentar que el paciente/cuidador ha recibido la copia impresa o electrónica de la "Guía informativa para pacientes y cuidadores".
3. Los profesionales de la salud que prescriben el medicamento deben informar al paciente/cuidador lo siguiente:
 - i. Molnupiravir es un fármaco no aprobado que está autorizado para su uso en virtud de esta autorización de uso de emergencia.
 - ii. Existen otras opciones terapéuticas actualmente aprobadas o autorizadas para el mismo uso que molnupiravir. [consulte *Autorización de Uso de Emergencia [1] – Información sobre Alternativas Disponibles para el Uso Autorizado conforme a la AUE*].
 - iii. Existen beneficios y riesgos si se toma molnupiravir según se describe en la "Guía Informativa para Pacientes y Cuidadores."
 - iv. Merck Sharp & Dohme ha establecido un programa de vigilancia de embarazos.
 - v. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda, mientras dure el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de molnupiravir.
 - vi. Los varones con potencial reproductor, sexualmente activos y que tienen parejas femeninas con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y como mínimo durante 3 meses después de la administración de la última dosis.
4. El profesional de la salud que prescribe el medicamento debe determinar si una paciente está embarazada, si existe indicación clínica [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
5. De acuerdo con los hallazgos de estudios de reproducción en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a gestantes. Si se utiliza molnupiravir durante el embarazo, los profesionales de la salud que prescriben el medicamento deben comunicar a la paciente los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos posibles del uso de molnupiravir durante el embarazo, según se indica en la "Guía informativa para pacientes y cuidadores" [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)* y *Toxicología no clínica (13.1)*].
6. Si se toma la decisión de utilizar molnupiravir durante el embarazo, el profesional que prescribe el medicamento debe documentar que informó a la paciente sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de molnupiravir durante el embarazo, según se señala en la "Guía informativa para pacientes y cuidadores".

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

7. El profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que ha informado a la gestante sobre el programa de vigilancia de embarazos de Merck Sharp & Dohme disponible a través del: 1-877-888-4231 o pregnancyreporting.msd.com.
 - a Si la gestante acepta participar en el programa de vigilancia de embarazos y permite que el profesional de la salud que prescribe el medicamento comparta información específica de la paciente con Merck Sharp & Dohme, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe proporcionar el nombre de la paciente y la información de contacto a Merck Sharp & Dohme.
8. El profesional de la salud que prescribe el medicamento y/o la persona designada por este tiene la responsabilidad de informar de manera obligatoria sobre todos los errores en la administración del medicamento y los eventos adversos serios potencialmente relacionados con molnupiravir dentro de los 7 días calendario a partir del momento en el cual el profesional de la salud tomó conocimiento del evento [*consulte Reacciones adversas (6.4)*].

Para obtener información sobre los estudios clínicos de molnupiravir y otras terapias para el tratamiento de la COVID-19, visitar www.clinicaltrials.gov.

1. AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE. UU. ha otorgado la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) para permitir el uso de emergencia del producto no aprobado molnupiravir para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos en los siguientes casos:

- pacientes que tienen resultados positivos en la prueba directa del SARS-CoV-2,
- pacientes que tienen alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Remitirse a la página web del CDC ¹ para obtener más información, y
- pacientes que no tienen acceso a opciones de tratamiento alternativas para la COVID-19 que están aprobadas o autorizadas por la FDA, o para quienes dichas opciones de tratamiento no son clínicamente apropiadas.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Molnupiravir no está autorizado para iniciar el tratamiento de pacientes hospitalizados debido a la COVID-19². No se ha observado beneficio del tratamiento con molnupiravir en los pacientes que iniciaron el tratamiento después de su hospitalización debido a la COVID-19 [*consulte Posología y administración (2.1)*].
- Molnupiravir no está autorizado para su uso durante un periodo mayor de 5 días consecutivos.
- Molnupiravir no está autorizado para la profilaxis antes de la exposición o después de la exposición para la prevención de la COVID-19.

Molnupiravir únicamente puede ser prescrito para pacientes individuales por médicos, enfermeras especialistas registradas y asociados médicos que cuenten con licencia o autorización en virtud de las leyes estatales para prescribir medicamentos de la clase terapéutica a la cual pertenece molnupiravir (es decir, antiinfecciosos).

Molnupiravir no está aprobado para ningún uso, incluido su uso para el tratamiento de la COVID-19.

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Los profesionales de la salud deben considerar la relación beneficio-riesgo para cada caso.

² Si un paciente requiere hospitalización después de iniciar el tratamiento con molnupiravir, puede completar un tratamiento de 5 días según el criterio del proveedor de atención médica.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, considerar exhaustivamente los riesgos y beneficios demostrados y potenciales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Toxicología no clínica (13.1)*].

Molnupiravir está autorizado solo mientras esté vigente la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de molnupiravir en virtud de la sección 564(b)(1) de la ley, 21 U.S.C. § 360bbb- 3(b)(1), a menos que la autorización se termine o se revoque antes.

Justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia por la COVID-19

Actualmente hay un brote de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el SARS-CoV- 2, un nuevo coronavirus. El secretario del HHS ha declarado lo siguiente:

- La emergencia de salud pública relacionada con la COVID-19 ha existido desde el 27 de enero de 2020.
- Existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia por la COVID-19 (declaración del 27 de marzo de 2020).

Una AUE es una autorización de la FDA para el uso de emergencia de un producto no aprobado o el uso no aprobado de un producto aprobado (es decir, fármaco, producto biológico o dispositivo) en EE. UU. en ciertas circunstancias que incluyen, sin sentido limitativo, cuando el secretario del HHS declara que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y la seguridad de los ciudadanos de EE. UU. que viven en el extranjero, y que comprende un agente(s) biológico(s) o una enfermedad o afección que se puede atribuir a dicho(s) agente(s). Los criterios para otorgar una AUE incluyen los siguientes:

- El(los) agente(s) biológico(s) puede(n) causar una enfermedad o afección grave o posiblemente mortal;
- Con base en toda la evidencia científica disponible (incluidos los datos de ensayos clínicos apropiados y bien controlados, si estuvieran disponibles), es razonable creer lo siguiente:
 - el producto puede ser eficaz en el diagnóstico, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o afección grave o posiblemente mortal; y
 - los beneficios demostrados y posibles del producto (cuando se utiliza para diagnosticar, prevenir o tratar dicha enfermedad o afección) son mayores que los riesgos demostrados y posibles del producto, teniendo en consideración la amenaza principal del(de los) agente(s) biológico(s);
- No existe alternativa apropiada, aprobada y disponible para el producto respecto al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de la enfermedad o afección grave o posiblemente mortal.

Información respecto a las alternativas disponibles para el uso autorizado por la AUE

Veklury (remdesivir) está aprobado por la FDA para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg) con resultados positivos para la prueba viral directa del SARS-CoV-2, que no están hospitalizados y tienen COVID-19 leve a moderada, y que tienen un alto riesgo de progresión a una COVID-19 grave, que incluye la hospitalización o la muerte. Veklury se administra mediante infusión intravenosa por una duración total del tratamiento de 3 días.

Aunque Veklury es un tratamiento alternativo aprobado para la COVID-19 leve a moderada en adultos con resultados positivos para la prueba viral directa del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresión a una COVID-19 grave, que incluye la hospitalización o la muerte,

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

la FDA no considera que Veklury sea una alternativa adecuada al molnupiravir para este uso autorizado porque podría no ser factible ni práctico para ciertos pacientes (por ejemplo, requiere de una duración del tratamiento de 3 días).

Existen otras opciones terapéuticas actualmente autorizadas para el mismo uso que molnupiravir. Para obtener información adicional sobre todos los productos autorizados para el tratamiento o la prevención de la COVID-19, consulte <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos

La posología en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) que se administran por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con alimentos o sin estos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Se debe tomar molnupiravir tan pronto como sea posible después de diagnosticar la COVID-19, y dentro de los 5 días desde el inicio de los síntomas [*consulte Autorización de uso de emergencia (1) y Estudios clínicos (14)*].

Es importante terminar el ciclo de tratamiento completo de 5 días y cumplir con el aislamiento continuado de acuerdo con las recomendaciones de salud pública, a fin de maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [*consulte Información de asesoría para el paciente (17)*].

Molnupiravir no está autorizado para su uso durante un periodo mayor de 5 días consecutivos debido a que no se ha determinado la seguridad ni la eficacia.

Si el paciente omite una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas del tiempo en el que se toma habitualmente, el paciente debe tomar el medicamento tan pronto como sea posible y reanudar el cronograma normal de administración de la dosis. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y debe tomar la dosis siguiente en el momento programado. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.

Si un paciente necesita hospitalización después de iniciar el tratamiento con molnupiravir, puede terminar el ciclo de tratamiento completo de 5 días a criterio del profesional de la salud.

2.2 Ajustes de la dosis para poblaciones específicas

No se recomienda ajustar la dosis por insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes geriátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6, 8.7)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: de 200 mg, de color naranja sueco, opacas y tamaño 0. Las cápsulas tienen el logotipo corporativo y "82" impresos en tinta blanca.

4 CONTRAINDICACIONES

No se han establecido contraindicaciones con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado en virtud de esta AUE.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Existen datos clínicos limitados disponibles para molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves y no esperados que no se han informado previamente con el uso de molnupiravir.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

5.1 Toxicidad embrionaria-fetal

De acuerdo con los hallazgos de estudios de reproducción realizados en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a gestantes. No existen datos humanos disponibles sobre el uso de molnupiravir en gestantes para evaluar el riesgo de defectos de nacimiento mayores, abortos espontáneos o desenlaces adversos maternos o fetales; por lo tanto, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Si se considera tratar a una gestante con molnupiravir, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe comunicar a la gestante sobre los beneficios demostrados y posibles, así como sobre los riesgos potenciales del uso de molnupiravir durante el embarazo. Molnupiravir está autorizado para ser prescrito a una gestante únicamente después de que el profesional de la salud haya determinado que los beneficios son mayores que los riesgos para dicha paciente en particular. Si se toma la decisión de usar molnupiravir durante el embarazo, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que se comunicó a la gestante en particular sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de molnupiravir durante el embarazo.

Informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas sobre el riesgo posible para el feto e indicarles que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, mientras dure el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la administración de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3 y Toxicología no clínica (13.1))*].

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, determinar si la paciente está embarazada, si existe indicación clínica. No se necesita confirmar el embarazo en las pacientes que fueron sometidas a esterilización permanente, pacientes que actualmente utilizan un sistema intrauterino o implante anticonceptivo o en las pacientes que no tienen posibilidad de quedar embarazadas. En todas las demás pacientes, determinar si están embarazadas con base en el primer día del último período menstrual en aquellas que tienen ciclos menstruales regulares, si utilizan un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante o han tenido una prueba de embarazo negativa. Se recomienda hacer una prueba de embarazo si la paciente tiene ciclos menstruales irregulares, si no está segura del primer día del último período menstrual o si no utiliza un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante [*consulte el recuadro*].

5.2 Hipersensibilidad que incluye la anafilaxia

Se informaron reacciones de hipersensibilidad con el molnupiravir que incluyen la anafilaxia. Si presenta signos y síntomas de anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad de importancia clínica, descontinúe el uso de molnupiravir de manera inmediata y comience a tomar medicamentos adecuados y/o reciba tratamiento sintomático.

5.3 Toxicidad de los huesos y los cartílagos

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años debido a que puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos. Se observó toxicidad de los huesos y los cartílagos en ratas después de la administración de dosis repetidas [*consulte Toxicidad no clínica (13.2)*]. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de molnupiravir en pacientes pediátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de molnupiravir justificativo de la AUE. Las tasas de las reacciones adversas que se observaron en estos ensayos clínicos no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

de otro fármaco, y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica. Los eventos adversos adicionales asociados con molnupiravir pueden ser evidentes con el uso más extendido.

En general, más de 900 participantes han sido expuestos a molnupiravir 800 mg dos veces al día en ensayos clínicos. La determinación de la seguridad de molnupiravir se basa principalmente en el análisis de los participantes que recibieron seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 realizado en participantes no hospitalizados que tenían COVID-19 (MOVE-OUT) [consulte *Estudios clínicos (14)*].

Se evaluó la seguridad de molnupiravir con base en el análisis de un ensayo doble ciego de Fase 3 (MOVE-OUT) en el cual se aleatorizó a 1,411 participantes no hospitalizados que tenían COVID-19, quienes recibieron tratamiento con molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) hasta por 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos que se informaron mientras los participantes recibían el tratamiento del estudio, o dentro de los 14 días luego de terminar/descontinuar el tratamiento del estudio.

La discontinuación del tratamiento del estudio debido a un evento adverso ocurrió en 1% de los participantes que recibieron molnupiravir y 3% de los participantes que recibieron placebo. Ocurrieron eventos adversos serios en 7% de los participantes que recibieron molnupiravir y 10% de los participantes que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos serios estuvieron relacionados con la COVID-19. Los eventos adversos que causaron la muerte ocurrieron en 2 (<1%) participantes que recibieron molnupiravir y 12 (2%) de los participantes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento de molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en el Cuadro 1, todos los cuales fueron de Grado 1 (leve) o Grado 2 (moderado).

Cuadro 1: Reacciones adversas que ocurrieron en 1% de los participantes que recibieron molnupiravir en el estudio MOVE-OUT*

	Molnupiravir N=710	Placebo N=701
Diarrea	2%	2%
Náuseas	1%	1%
Mareos	1%	1%
* Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos atribuidos al tratamiento del estudio a criterio del investigador.		

Anomalías de laboratorio

Ocurrieron anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 3 y 4 en los parámetros de bioquímica (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematología (hemoglobina, plaquetas y leucocitos), en todos los casos en una tasa menor o igual a 2% y ocurrieron en una tasa similar en los grupos en el estudio MOVE-OUT.

6.2 Experiencia posterior a la autorización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la autorización del molnupiravir. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular una frecuencia confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema (consulte Advertencias y precauciones [5.2])

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritema, erupción cutánea, urticaria

6.4 Información obligatoria de los eventos adversos serios y los errores en la administración del medicamento

El profesional de la salud que prescribe el medicamento y/o la persona designada por este, tienen la responsabilidad de informar de manera obligatoria todos los eventos adversos serios* y los errores en la administración del medicamento potencialmente relacionados con molnupiravir dentro de los 7 días calendario a partir del momento en el cual el profesional de la salud toma conocimiento del evento, utilizando el formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo tener acceso a dicho formulario, véase a continuación). La FDA exige que dichos informes, utilizando el formulario 3500 de la FDA, incluyan lo siguiente:

- Información demográfica del paciente y características en la basal (por ejemplo, identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, género, peso, grupo étnico y raza).
- La declaración "Uso de molnupiravir para la COVID-19 en virtud de la Autorización de uso de emergencia (AUE)" bajo el encabezado "**Describir el evento, problema o uso del producto / error en la administración del medicamento**".
- Información sobre el evento adverso serio o el error en la administración del medicamento (por ejemplo, signos y síntomas, datos de la prueba/laboratorio, complicaciones, momento del inicio de la administración del fármaco en relación con la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos necesarios para mitigar el evento, evidencia de mejora/desaparición del evento después de suspender o disminuir la dosis, evidencia de reaparición del evento después de la reintroducción, desenlaces clínicos).
- Afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información sobre el producto (por ejemplo, posología, vía de administración, Nro. de NDC).

Enviar los informes de eventos adversos y errores en la administración del medicamento utilizando el formulario 3500 a FDA MedWatch mediante una de las siguientes opciones:

- Llenar y enviar el informe en línea a través de: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Llenar y enviar un formulario 3500 de la FDA con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y devolverlo mediante:
 - correo a: MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
 - fax al: 1-800-FDA-0178, o
- Llamar al: 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de información

Además, sírvase enviar una copia de todos los formularios de FDA MedWatch a:
Merck Sharp & Dohme Corp., filial de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ EE. UU.
Fax: 215-616-5677
Correo electrónico: dpoc.usa@msd.com

El profesional de la salud que prescribe el medicamento y/o el designado por este son responsables de las respuestas obligatorias a las solicitudes de la FDA respecto a información sobre eventos adversos y errores en la administración del medicamento después de haber recibido molnupiravir.

*Los eventos adversos serios se definen de la siguiente manera:

- Muerte ;
- Un evento adverso potencialmente mortal;

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- Hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente;
- Incapacidad persistente o significativa o trastorno considerable en la capacidad de realizar las funciones cotidianas normales;
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento;
- Otros eventos médicos importantes que podrían requerir una intervención médica o quirúrgica para evitar la muerte, un evento que pone en riesgo la vida, la hospitalización, una discapacidad o una anomalía congénita.

6.5 Otros requisitos de notificación

Los centros y los proveedores de atención médica brindarán información sobre los medicamentos y el uso según las instrucciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han identificado interacciones farmacológicas con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado en virtud de esta AUE. No se han realizado ensayos clínicos de interacción farmacológica de molnupiravir con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 leve a moderada [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Programa de vigilancia de embarazos

Existe un programa de vigilancia de embarazos para monitorear los desenlaces de los embarazos en las pacientes expuestas a molnupiravir durante el embarazo. El profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que informó a la gestante sobre el programa de vigilancia de embarazos de Merck Sharp & Dohme disponible a través del: 1-877-888-4231 o pregnancyreporting.msd.com. Si la gestante en particular acepta participar en el programa de vigilancia de embarazos y permite que el profesional de la salud que prescribe el medicamento comparta información específica de la paciente con Merck Sharp & Dohme, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe proporcionar el nombre de la paciente y la información de contacto a Merck Sharp & Dohme.

Las gestantes expuestas a molnupiravir también pueden informar sobre la exposición poniéndose en contacto con Merck Sharp & Dohme Corp., filial de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ EE. UU. a través del teléfono: 1-877-888-4231 o pregnancyreporting.msd.com.

Resumen de los riesgos

De acuerdo con los datos obtenidos de estudios realizados en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a gestantes. No existen datos humanos disponibles sobre el uso de molnupiravir en gestantes para evaluar el riesgo de defectos de nacimiento mayores, abortos espontáneos o desenlaces adversos maternos o fetales; por lo tanto, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo [*consulte el recuadro y Advertencias y precauciones (5.1)*]. En un estudio de reproducción de animales, la administración oral de molnupiravir a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis causó letalidad embrionaria y fetal y teratogenicidad con exposiciones que eran 8 veces la exposición a NHC (N4-hidroxicitidina) en humanos con la dosis humana recomendada (DHR) y disminuyó el crecimiento fetal con ≥ 3 veces la exposición humana a NHC con la DHR. La administración oral de molnupiravir a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis produjo disminución en el peso corporal del feto con 18 veces la exposición humana a NHC con la DHR (*consulte Datos*). Si se considera administrar molnupiravir a una gestante en particular, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe comunicar a dicha gestante

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de molnupiravir durante el embarazo. Molnupiravir solo se puede prescribir a una gestante en particular después de que el profesional de la salud que prescribe el medicamento haya determinado que los beneficios serían mayores que los riesgos para dicha paciente. Si se toma la decisión de utilizar molnupiravir durante el embarazo, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que se comunicó a la gestante en particular sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de molnupiravir durante el embarazo [consulte el recuadro]. Existen riesgos maternos y fetales asociados con la COVID-19 no tratada en el embarazo (consulte *Consideraciones clínicas*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida y otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado con la enfermedad

La COVID-19 en el embarazo está asociada con resultados adversos maternos y fetales, incluida la preeclampsia, la eclampsia, el parto prematuro, la ruptura prematura de las membranas, la enfermedad tromboembólica venosa y la muerte fetal.

Datos

Datos de animales

En un estudio del desarrollo embrionario-fetal (EDE) realizado en ratas, se administró molnupiravir por vía oral a ratas preñadas con dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (DG) 6 a 17. Molnupiravir también se administró por vía oral a ratas preñadas con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día desde el DG 6 al 17 en un estudio de DEF preliminar. Las toxicidades en el desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón y el esqueleto axial, y variaciones en las costillas con dosis de 1,000 mg/kg/día (8 veces la exposición humana a NHC con la DHR) y disminución en el peso corporal del feto y retraso en la osificación con dosis ≥ 500 mg/Kg/día (3 veces la exposición humana a NHC con la DHR). No hubo toxicidades en el desarrollo con dosis de ≤ 250 mg/kg/día (menos que la exposición humana a NHC con la DHR). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y pérdida del peso corporal, que hicieron que se sacrificara anticipadamente 2 de 16 animales que recibieron dosis de 1,000 mg/kg/día, y disminución del aumento del peso corporal con dosis de 500 mg/kg/día.

En un estudio del DEF realizado en conejos, molnupiravir se administró por vía oral a conejas preñadas con dosis de 0, 125, 400 o 750 mg/kg/día desde el DG 7 a 19. La toxicidad del desarrollo se limitó a la disminución en el peso corporal del feto con dosis de 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones humanas a NHC con la DHR). No hubo toxicidad del desarrollo con dosis de ≤ 400 mg/kg/día (7 veces las exposiciones humanas a NHC con la DHR). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y en la ganancia del peso corporal, y anomalía en la producción fecal con dosis de 750 mg/kg/día.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal, molnupiravir se administró por vía oral a ratas hembras con dosis de hasta 500 mg/kg/día (similar a la exposición humana a NHC con la DHR) desde el DG6 hasta el día de lactancia 20. No se observaron efectos en la camada.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de molnupiravir o sus metabolitos en la leche humana. Se detectó NHC en el plasma de las crías lactantes de las ratas que daban de lactar que recibían molnupiravir (consulte Datos). No se sabe si molnupiravir tiene efectos en los bebés alimentados con leche materna o efectos en la producción de la leche.

Con base en el potencial de reacciones adversas en los lactantes por la administración de molnupiravir, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la administración de la dosis final. La paciente que da de lactar puede

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

considerar interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de molnupiravir [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)*].

Datos

Cuando molnupiravir se administró a ratas que daban de lactar con dosis de ≥ 250 mg/kg/día en el estudio del desarrollo prenatal y posnatal, se detectó NHC en el plasma de las crías lactantes.

8.3 Mujeres y varones con potencial reproductor

Con base en los estudios realizados en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a las gestantes.

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, se debe determinar si la paciente está embarazada, si existe indicación clínica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Métodos anticonceptivos

Mujeres

Indicar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda mientras dure el tratamiento y durante 4 días después de la administración de la última dosis de molnupiravir [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Varones

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han culminado los estudios no clínicos para determinar completamente el potencial que tiene molnupiravir para afectar a la descendencia de los varones que reciben tratamiento. Indicar a los pacientes sexualmente activos que tienen parejas con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante mientras dure el tratamiento y durante como mínimo 3 meses después de la administración de la última dosis de molnupiravir.

Se desconoce el riesgo existente pasados los tres meses después de la administración de la última dosis de molnupiravir. Se encuentran en curso estudios para determinar el riesgo después de los tres meses.

Molnupiravir fue ambiguo (ni claramente positivo ni negativo) en una valoración de mutagenicidad in vivo de reticulocitos y glóbulos rojos que se utilizaron para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Molnupiravir no fue mutagénico cuando se evaluó en una segunda valoración *in vivo* del hígado (células somáticas) y la médula (células somáticas y células madre) de ratas transgénicas que recibieron molnupiravir durante 28 días. En contraste con las células somáticas, las células reproductoras (óvulos y esperma) pasan la información genética de generación a generación. En un estudio proyectado de células reproductoras testiculares de ratas transgénicas se evaluará el potencial de molnupiravir para afectar a la camada de los machos que recibieron tratamiento [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

8.4 Uso pediátrico

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Se observó toxicidad ósea y cartilaginosa en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses en ratas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de molnupiravir en pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Toxicología no clínica (13.2)*].

8.5 Uso geriátrico

En MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y la tolerabilidad entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes que fueron tratados con molnupiravir. No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. La PK de NHC fue similar en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para el NHC. La insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la PK de NHC. Si bien no se ha evaluado la PK de NHC en pacientes con eGFR menor de 30 mL /min/ 1,73 m² o en diálisis, no se espera que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) tengan un efecto significativo sobre la exposición al NHC [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una vía principal de eliminación de NHC, por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición a NHC [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

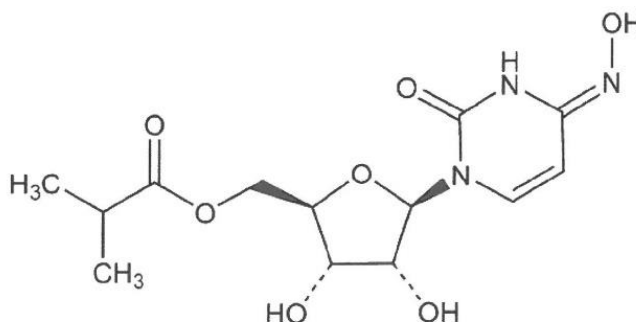
10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN

El molnupiravir es un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 mediante mutagénesis viral y es el éster 5'-isobutirato del análogo de ribonucleósido N4-hidroxicitidina (NHC, por sus siglas en inglés).

El nombre químico de molnupiravir es {(2R, 3S, 4R, 5R) -3,4-Dihidroxi-5 -[(4Z) -4-(hidroxiimino) -2-oxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H) -il] oxolan-2-il} metil 2-metilpropanoato. Tiene una fórmula empírica de C₁₃H₁₉N₃O₇ y su peso molecular es 329,31 g/mol. Su fórmula estructural es:



El molnupiravir es un polvo de color blanco a blanquecino soluble en agua.

Cada cápsula de molnupiravir, para uso oral, contiene 200 mg de molnupiravir y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina y agua purificada. La cubierta de la cápsula está hecha de

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

hipromelosa, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. La cápsula está impresa con tinta blanca hecha de alcohol butílico, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, goma laca, solución de amoníaco fuerte y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Se metaboliza al análogo de nucleósido de citidina, NHC, que se distribuye en las células donde el NHC se fosforila para formar el ribonucleósido trifosfato farmacológicamente activo (NHC-TP). La incorporación de NHC-TP (como NHC-monofosfato [NHC-MP]) en el ARN del SARS-CoV-2 por la ARN polimerasa viral (nsp12) da como resultado una acumulación de errores en el genoma viral que conduce a la inhibición de la replicación. El mecanismo de acción (conocido como catástrofe de error viral o mutagénesis letal viral) está respaldado por datos bioquímicos y de cultivos celulares, estudios de infección por SARS-CoV-2 en modelos animales y análisis de secuencias del genoma del SARS-CoV-2 en participantes humanos tratados con molnupiravir.

12.2 Farmacodinámica

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

12.3 Farmacocinética

El molnupiravir es un profármaco 5'-isobutirato de NHC que se hidroliza durante o después de la absorción. El NHC, el analito circulante primario, es absorbido por las células y anabolizado a NHC-TP. El NHC se elimina por metabolismo a uridina y/o citidina a través de las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de pirimidina. La farmacocinética del NHC se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Farmacocinética de NHC después de la administración oral múltiple de 800 mg de molnupiravir cada 12 horas

	NHC media geométrica (%CV)
Farmacocinética en pacientes	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C _{máx} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C _{12hr} (ng/mL)*	31.1 (124)
Farmacocinético en participantes sanos	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C _{máx} (ng/mL)	2970 (16.8)
C _{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC índice de acumulación	1.09 (11.8)
Absorción	
T _{máx} (hr)†	1.50 [1.00 – 2.02]
Efecto de los alimentos	35% reducción en C _{máx} , ningún efecto en AUC
Distribución	
Unión de proteínas en plasma (<i>in vitro</i>)	0%
Volumen de distribución aparente (L)*	142
Eliminación	
t _{1/2} efectiva (hr)	3.3
Depuración aparente (L/hr)*	76.9
Fracción de dosis excretada en orina en el intervalo de tiempo de 0-12 horas	3% (81.6%)
Los valores se obtuvieron de un estudio de Fase 1 de participantes sanos, a menos que se indique de otro modo.	
*Los valores se obtuvieron de un análisis PK de población.	
† Mediana [mín.-máx.]	

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Poblaciones específicas

Los resultados del análisis de la PK de población indicaron que la edad, el género, la raza, la etnia o la gravedad de la enfermedad no influyen de manera significativa en la PK de NHC.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado molnupiravir en pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia renal

La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para el NHC. En un análisis de PK de población, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la PK del NHC. No se ha evaluado la PK de molnupiravir y NHC en pacientes con eGFR inferior a 30 mL/min/1,73 m² o que reciben diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Estudios de interacción farmacológica

Los resultados del estudio *in vitro* indicaron que molnupiravir y el NHC no son sustratos de las enzimas CYP ni de los transportadores de P-gp y BCRP humanos. Los resultados del estudio *in vitro* también indicaron que molnupiravir y el NHC no son inhibidores de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 o inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 y BCRP o inductores de CYP1A2, 2B6 y 3A4. No se ha evaluado la interacción entre molnupiravir con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para COVID-19 leve a moderado.

12.4 Microbiología

Actividad antiviral

NHC, el metabolito análogo de nucleósido de molnupiravir, fue activo en valoraciones de cultivo celular contra SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas al 50% (valores de EC₅₀) que oscilan entre 0,67 y 2,66 µM en células A-549 y 0,32 a 2,03 µM en células Vero E6. El NHC tuvo una actividad similar contra las variantes del SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) y Delta (B.1.617.2) con valores de EC₅₀ de 1,59, 1,77 y 1,32 y 1,68 µM, respectivamente. El NHC tuvo actividad antiviral no antagonista con remdesivir contra el SARS-CoV-2 en el cultivo celular.

Resistencia

No se han identificado sustituciones de aminoácidos en el SARS-CoV-2 asociadas con la resistencia al NHC en los ensayos clínicos de Fase 2 que evalúan el molnupiravir para el tratamiento de la COVID-19. No se han completado los estudios para evaluar la selección de la resistencia a NHC con SARS-CoV-2 en el cultivo celular. Se han realizado estudios de selección de resistencia con otros coronavirus (MHV y MERS-CoV) y mostraron una baja probabilidad de desarrollo de resistencia a NHC. Después de 30 pases en cultivo celular, solo se observó una disminución de 2 veces en la susceptibilidad y no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al NHC. El NHC retuvo la actividad en el cultivo celular contra el virus con sustituciones de la polimerasa (nsp 12) (por ejemplo, F480L, V557L y E802D) asociadas con una disminución de la sensibilidad al remdesivir, lo que indica una falta de resistencia cruzada.

En los ensayos clínicos, fue más probable que se detectaran cambios de aminoácidos codificados (sustituciones, delecciones o inserciones) en las secuencias virales en participantes tratados con molnupiravir en comparación con el placebo. En un pequeño número de participantes, se produjeron cambios de aminoácidos en la proteína de punta en las posiciones objetivo por los anticuerpos monoclonales y las vacunas. Se desconoce la importancia clínica y para la salud pública de estos cambios.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Actividad contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

Se ha demostrado la actividad antiviral de molnupiravir en modelos de ratón, hámster y hurón de infección por SARS-CoV-2 cuando la dosis se administró antes o dentro de 1-2 días después de la exposición viral. En hurones infectados con SARS-CoV-2, molnupiravir redujo significativamente los títulos virales del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior e inhibió completamente la propagación viral a los animales en contacto no tratados. En hámsteres sirios infectados con SARS-CoV-2, molnupiravir redujo el ARN viral y los títulos de virus infecciosos en los pulmones de los animales. El análisis histopatológico del tejido pulmonar extraído después de la infección mostró niveles de antígeno viral del SARS-CoV-2 significativamente reducidos y una menor abundancia de lesiones pulmonares en los animales tratados con molnupiravir en comparación con los controles.

Citotoxicidad in vitro

NHC, el metabolito análogo de nucleósido de molnupiravir, presentó una citotoxicidad variable contra diferentes tipos de células de mamíferos con valores de CC_{50} que oscilan desde 7,5 μM (línea celular CEM linfocitoide humana) hasta $> 100 \mu M$, en valoraciones de exposición de 3 días. Molnupiravir inhibió la proliferación de células progenitoras de la médula ósea humana con valores de CC_{50} de 24,9 μM y 7,7 μM para la proliferación de progenitores eritroides y mieloides, respectivamente, en valoraciones de formación de colonias de 14 días.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Está en curso un estudio de carcinogenicidad en ratones con molnupiravir.

Mutagénesis

Molnupiravir y NHC fueron positivos en la valoración de mutación inversa bacteriana *in vitro* (valoración de Ames) con y sin activación metabólica. Molnupiravir se estudió en dos modelos de mutagenicidad en roedores *in vivo*. La valoración de mutagenicidad de Pig-a *in vivo* arrojó resultados equívocos. Molnupiravir fue negativo en la valoración de mutagenicidad en roedores transgénicos Big Blue® (Locus clI) *in vivo*. Molnupiravir resultó negativo para la inducción de daño cromosómico en las valoraciones de micronúcleos *in vitro* (con y sin activación metabólica) y de micronúcleos de rata *in vivo*. Para evaluar los efectos sobre las células germinales, se planifica una valoración de mutagenicidad en células germinales masculinas de roedores transgénicos.

Según la totalidad de los datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento (5 días), molnupiravir presenta un riesgo bajo de genotoxicidad.

Deterioro de la fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento de apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró molnupiravir a ratas hembras o machos con exposiciones a NHC aproximadamente 2 y 6 veces, respectivamente, la exposición a NHC humano en la DHR.

13.2 Toxicología y / o farmacología en animales

En un estudio de toxicidad de 3 meses a $\geq 500 \text{ mg / kg / día}$ (5 veces la exposición humana a NHC en la DHR), se observaron cambios en la toxicidad ósea y cartilaginosa que dieron como resultado una transformación alterada del cartílago de crecimiento en el hueso nuevo en el fémur y la tibia de ratas. No se produjo toxicidad ósea ni en el cartílago en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratas hasta $500 \text{ mg / kg / día}$ (4 y 8 veces la exposición de NHC humana a la DHR en hembras y machos, respectivamente), en perros a los que se les administró una dosis de hasta 50 mg / kg / día durante 14 días (similar a la exposición humana a NHC en la DHR), o en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta $2000 \text{ mg / kg / día}$ (19 veces la exposición al NHC humano a la DHR).

El cartílago de crecimiento no está presente en esqueletos maduros, por lo tanto, los hallazgos de hueso y cartílago no son relevantes para humanos adultos, pero pueden ser relevantes

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

para pacientes pediátricos [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Se observó toxicidad reversible de la médula ósea relacionada con la dosis que afecta a todas las líneas celulares hematopoyéticas en perros a ≥ 17 mg / kg / día (menos que la exposición humana a NHC a la DHR). Se observaron disminuciones leves en los recuentos de hematíes periféricos y plaquetas después de 7 días de tratamiento con molnupiravir, progresando a cambios hematológicos más graves después de 14 días de tratamiento. No se observó toxicidad de la médula ósea ni hematológica en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta 2000 mg / kg / día (19 veces la exposición humana a NHC a la DHR) y en un estudio de toxicidad de 3 meses en ratas de hasta 1000 mg / kg / día (9 y 15 veces la exposición humana a NHC a la DHR en mujeres y hombres, respectivamente).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan este AUE se basan en datos de 1433 participantes aleatorizados en el ensayo de fase 3 MOVE-OUT (NCT04575597). MOVE-OUT es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que estudia molnupiravir para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve a moderado que tienen riesgo de progresar a COVID-19 grave y/u hospitalización. Los participantes elegibles tenían 18 años de edad o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: mayores de 60 años, diabetes, obesidad ($\text{IMC} \geq 30$), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. El estudio incluyó participantes sintomáticos no vacunados contra el SARS-CoV-2 y que tenían una infección por SARS-CoV-2 confirmada por el laboratorio y la aparición de síntomas dentro de los 5 días posteriores a la aleatorización. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 800 mg de molnupiravir o placebo por vía oral dos veces al día durante 5 días.

En la basal, en todos los participantes aleatorizados, la edad media fue de 43 años (rango: 18 a 90); 17% de los participantes tenía más de 60 años y 3% tenía 75 años o más; 49% de los participantes eran hombres; 57% eran blancos, 5% negros o afroamericanos, 3% asiáticos, 50% hispanos o latinos. La mayoría de los participantes fueron enrolados de centros de América Latina (46%) y Europa (33%); 12% se enroló en África, 6% se enroló en América del Norte y 3% se enroló en Asia. El cuarenta y ocho por ciento de los participantes recibieron molnupiravir o placebo dentro de los 3 días posteriores a la aparición de los síntomas de COVID-19. Los factores de riesgo más comunes fueron la obesidad (74%), personas mayores de 60 años (17%) y la diabetes (16%). Entre 792 participantes (55% de la población total aleatorizada) con resultados basales disponibles de identificación de variante/ clado de SARS-CoV-2, 58% estaba infectado con Delta (Linajes B.1.617.2 y AY), 20% estaba infectado con Mu (B.1.621), 11% estaba infectado con Gamma (P.1) y el resto estaba infectado con otras variantes / clados. En general, las características demográficas y de la enfermedad basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

El Cuadro 3 proporciona los resultados del criterio de valoración primario (el porcentaje de participantes que fue hospitalizado o falleció hasta el Día 29 debido a cualquier causa). Los resultados de eficacia se basan en adultos no vacunados que tenían 18 años o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: mayor de 60 años, diabetes, obesidad ($\text{IMC} \geq 30$), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas serias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. Consulte la Figura 1 para ver los resultados de ciertos subgrupos. Estos análisis de subgrupos son considerados exploratorio. Los datos no están disponibles en ciertos subgrupos de participantes que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave según lo definido por los CDC.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Cuadro 3. Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 *

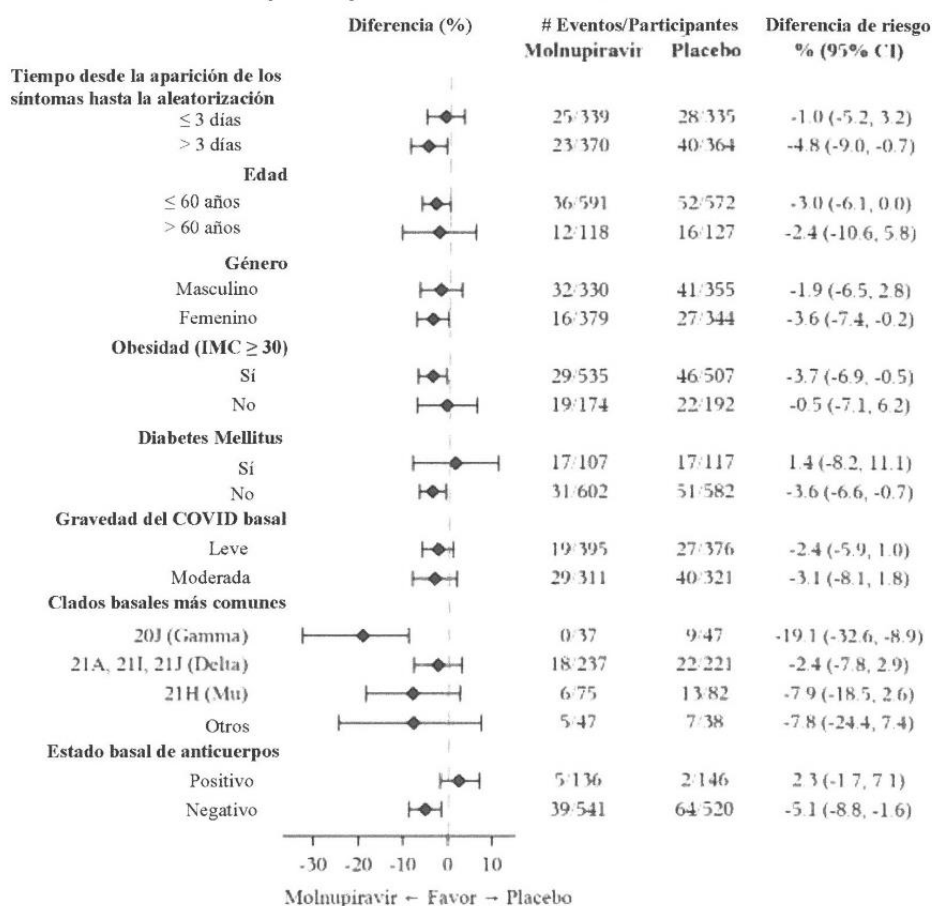
Molnupiravir (N=709) n (%)	Placebo (N=699) n (%)	Diferencia ajustada de riesgo % (CI del 95%)
Hospitalización por cualquier causa ≥24 horas para el cuidado agudo o muerte hasta el Día 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
Mortalidad por cualquier causa hasta el Día 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	

* La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis provisional planificado de 762 participantes. En el análisis provisional, 7,3% de los pacientes que recibieron molnupiravir fueron hospitalizados o murieron hasta el Día 29 (28/385), en comparación con el 14,1% de los pacientes tratados con placebo (53/377). La diferencia de riesgo ajustada fue -6,8% con un IC del 95% de (-11,3%, -2,4%) y valor p bilateral = 0,0024.

La reducción del riesgo relativo ajustado de molnupiravir en comparación con el placebo para todos los participantes aleatorizados fue 30% (IC del 95%: 1%, 51%).

Los análisis se ajustan por el factor de estratificación del tiempo de aparición de los síntomas de COVID-19 (≤3 días frente a > 3 [4-5] días).

Figura 1 Resultados de eficacia de subgrupo en adultos no hospitalizados con COVID-19. Todos los participantes aleatorizados



El intervalo de confianza correspondiente se basa en el método de Miettinen & Nurminen. La población de intención de tratamiento modificado es la población de análisis de eficacia. Las muestras de suero basales se evaluaron con la valoración anti-N de Roche Elecsys para probar la presencia de anticuerpos (IgM, IgG e IgA) contra la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2. Los hallazgos de estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Las cápsulas de molnupiravir se suministran de la siguiente manera:

Contenidos	Descripción	Presentación	NDC
200 mg molnupiravir	Cápsulas opacas de color naranja sueco con el logotipo corporativo y "82" impreso con tinta blanca	Frascos de 40 cápsulas	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07

Almacenamiento y manipulación

Almacene las cápsulas de molnupiravir a una temperatura de 20 ° a 25 °C (68 ° a 77 °F); se permiten variaciones entre 15° y 30 °C (59° a 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada de la USP*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Como profesional de la salud que realiza la prescripción, debe comunicar al paciente y/o encargado del cuidado, la información consistente con la "HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y ENCARGADOS DEL CUIDADO" y documentar esa información. Se debe proporcionar una copia de esta Hoja informativa al paciente y / o encargado del cuidado antes de recibir molnupiravir [consulte el *Recuadro*].

Reacciones de hipersensibilidad

Comunique a los pacientes que se informaron casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de molnupiravir, y que se debe descontinuar el consumo del fármaco y notificar al proveedor de atención médica ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u otra reacción cutánea, ritmo cardíaco acelerado, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera la presencia de angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua o el rostro, opresión de la garganta, ronquera) u otros síntomas de reacción alérgica [consulte *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Riesgo de toxicidad fetal

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo porque puede causar daño fetal. Aconseje a las personas potencialmente fértiles que informen a su profesional de la salud sobre un embarazo conocido o sospechado [consulte el *Recuadro Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Aconseje a las personas potencialmente fértiles que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y consistente mientras toman molnupiravir y durante 4 días después de la última dosis.

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado estudios no clínicos para evaluar completamente el potencial de molnupiravir para afectar a la descendencia de los varones tratados. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas potencialmente fértiles que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera constante y correcta mientras toman molnupiravir y durante al menos 3 meses después de la última dosis de molnupiravir. Se desconoce el riesgo después de 3 meses después de la última dosis de molnupiravir. Se están realizando estudios para comprender el riesgo después de tres meses [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Riesgo de toxicidad ósea y cartilaginosa

El molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, ya que puede afectar el crecimiento óseo y la formación de cartílago [consulte *Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Programa de vigilancia del embarazo

Existe un programa de vigilancia del embarazo que monitorea los resultados del embarazo en personas expuestas al molnupiravir durante el embarazo. Fomente la participación y asesore a las pacientes sobre cómo pueden inscribirse en el programa de vigilancia del embarazo. Aconseje a las pacientes que han tomado molnupiravir durante el embarazo que informen sobre su embarazo a Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EE. UU. al: 1-877-888-4231 o a: pregnancyreporting.msd.com [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Lactancia

No se recomienda dar de lactar mientras se toma molnupiravir y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir. Aconseje a las mujeres que dan de lactar que consideren interrumpir la lactancia y que consideren extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

Instrucciones de administración

Informe a los pacientes que deben tomar molnupiravir con o sin alimentos. Aconseje a los pacientes que ingieran enteras las cápsulas de molnupiravir y que no las abran, rompan ni triturén. Indique a los pacientes que si olvidan una dosis de molnupiravir y están dentro de las 10 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar el régimen de dosificación normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida [consulte *Dosificación y administración* (2.2)].

Avisé al paciente de la importancia de completar el ciclo de tratamiento completo de 5 días y de continuar el aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación viral y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [consulte *Dosificación y administración* (2.2)].

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

Para obtener información adicional, visite: www.molnupiravir.com

Si tiene preguntas, comuníquese al: 1-800-672-6372

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2021-2022 Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ EE. UU. y sus filiales.

Todos los derechos reservados.

usfshcp-mk4482-c-2202r001

ANEXO 2

MOLNUPIRAVIR 200 mg
cápsulas

Guía Informativa para Pacientes y Cuidadores

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Hoja informativa para Pacientes y Cuidadores Autorización para Uso de Emergencia (AUE) de Molnupiravir para la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre molnupiravir?
Molnupiravir puede provocar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **Molnupiravir puede dañar al bebé no nacido. No se sabe si molnupiravir dañará a su bebé si toma molnupiravir durante el embarazo.**
 - No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo.
 - No se ha estudiado molnupiravir durante el embarazo. Molnupiravir se ha estudiado solo en animales gestantes. Cuando se administró molnupiravir a animales gestantes, el molnupiravir causó daño a los fetos.
 - Es posible que usted y su proveedor de atención médica tomen la decisión de usar molnupiravir durante el embarazo si no hay otras opciones de tratamiento de COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA que sean accesibles o clínicamente apropiadas para usted.
 - Si usted y su proveedor de atención médica deciden usar molnupiravir durante el embarazo, usted y su proveedor de atención médica deben analizar los beneficios conocidos y potenciales, así como los riesgos potenciales de tomar molnupiravir durante el embarazo.

En el caso de personas que pueden quedar embarazadas:

- Debe usar un método anticonceptivo confiable (anticoncepción) de manera constante y correcta durante el tratamiento con molnupiravir y durante los 4 días posteriores a la última dosis de molnupiravir. Hable con su proveedor de atención médica sobre métodos anticonceptivos confiables.
- Antes de comenzar el tratamiento con molnupiravir, su proveedor de atención médica puede hacerle una prueba de embarazo para ver si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con molnupiravir.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o si cree que puede estarlo durante el tratamiento con molnupiravir.

Programa de monitoreo del embarazo:

- Existe un programa de vigilancia del embarazo para las personas que toman molnupiravir durante el embarazo. El propósito de este programa es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo participar en este programa.
- Si toma molnupiravir durante el embarazo y acepta participar en el programa de monitoreo de embarazo y permite que su proveedor de atención médica comparta su información con Merck Sharp & Dohme, entonces su proveedor de atención médica informará su uso de molnupiravir durante el embarazo a Merck Sharp & Dohme Corp. llamando al 1-877-888-4231 o [pregnancyreporting.msd.com](https://www.pregnancyreporting.msd.com).

En el caso de personas sexualmente activas con parejas que pueden quedar embarazadas:

- No se sabe si molnupiravir puede afectar a los espermatozoides. Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado estudios en animales para evaluar completamente el potencial de molnupiravir y su efecto en los bebés de varones tratados con molnupiravir. Se debe usar un método anticonceptivo confiable (anticoncepción) de manera constante y correcta durante el tratamiento con molnupiravir y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Se desconoce el riesgo para los espermatozoides después de los 3 meses. Se están realizando estudios para comprender el riesgo para los espermatozoides más allá de los 3 meses. Hable con su proveedor de atención médica sobre métodos anticonceptivos confiables. Así mismo, hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas o inquietudes sobre cómo molnupiravir puede afectar a los espermatozoides.

Se le entregó esta hoja informativa porque su proveedor de atención médica cree que es necesario proporcionarle molnupiravir para el tratamiento de adultos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) leve a moderada con resultados positivos de prueba de infección viral directa del SARS-CoV-2, los cuales tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes otras opciones de tratamiento de COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente apropiadas.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha emitido una Autorización de uso de emergencia (AUE) para que molnupiravir esté disponible durante la pandemia de COVID-19 (para obtener más detalles sobre una AUE, consulte “¿Qué es una autorización de uso de emergencia?” al final de este documento). Molnupiravir no es un medicamento aprobado por la FDA en los Estados Unidos. Lea esta hoja informativa para obtener información sobre molnupiravir. Hable con su proveedor de atención médica sobre sus opciones si tiene alguna pregunta. Usted es quien toma la decisión de usar molnupiravir.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

¿Qué es COVID-19?

COVID-19 es causado por un virus llamado coronavirus. Puede contraer COVID-19 a través del contacto cercano con otra persona que tenga el virus.

Las enfermedades causadas por COVID-19 han variado de muy leves a graves, incluidas aquellas que han provocado la muerte. Si bien la información hasta ahora sugiere que la mayoría de las enfermedades causadas por COVID-19 son leves, pueden ocurrir enfermedades graves que pueden empeorar algunas de sus otras afecciones médicas. Las personas mayores y las personas de todas las edades con afecciones médicas graves y duraderas (crónicas) como enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares y diabetes, por ejemplo, parecen tener un mayor riesgo de ser hospitalizadas por COVID-19.

¿Qué es molnupiravir?

Molnupiravir es un medicamento en investigación que se usa para tratar COVID-19 leve a moderado en adultos:

- con resultados positivos de la prueba viral directa del SARS-CoV-2, y
- que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes otras opciones de tratamiento de COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente apropiadas.

La FDA ha autorizado el uso de emergencia de molnupiravir para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en adultos mediante una AUE. Para obtener más información sobre la AUE, consulte la sección "**¿Qué es una autorización de uso de emergencia (AUE)?**" al final de esta hoja informativa.

Molnupiravir no está autorizado:

- para uso en personas menores de 18 años.
- para la prevención de COVID-19.
- para personas que necesitan hospitalización por COVID-19.
- para uso durante más de 5 días consecutivos.

¿Qué debo decirle a mi proveedor de atención médica antes de tomar molnupiravir?

Informe a su proveedor de atención médica si:

- Tiene alguna alergia
- Está amamantando o planea amamantar
- Tiene alguna enfermedad grave
- Está tomando algún medicamento (recetado, de venta libre, vitaminas o productos a base de hierbas).

¿Cómo tomo molnupiravir?

- Tome molnupiravir exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Tome 4 cápsulas de molnupiravir cada 12 horas (por ejemplo, a las 8 am y a las 8 pm)
- **Tome molnupiravir durante 5 días.** Es importante que complete los 5 días completos de tratamiento con molnupiravir. No deje de tomar molnupiravir antes de completar los 5 días completos de tratamiento, incluso si se siente mejor.
- Tome molnupiravir con o sin alimentos.
- Debe permanecer aislado durante el tiempo que le indique su proveedor de atención médica. Hable con su proveedor de atención médica si no está seguro de cómo aislarse correctamente mientras tiene COVID-19.
- Trague las cápsulas de molnupiravir enteras. No abra, rompa ni aplaste las cápsulas. Si no puede tragar las cápsulas enteras, informe a su proveedor de atención médica.
- **Qué hacer si omite una dosis:**
 - Si han pasado **menos de 10 horas** desde la dosis olvidada, tómela tan pronto como se acuerde
 - Si han pasado **más de 10 horas** desde la dosis olvidada, sáltese la dosis olvidada y tome su dosis a la siguiente hora programada.
- No duplique la dosis de molnupiravir para compensar la dosis olvidada.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios importantes del molnupiravir?

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre el molnupiravir?**"
- **Reacciones alérgicas.** Las personas que toman molnupiravir pueden tener reacciones alérgicas, incluso después de una única dosis. Interrumpa el uso de molnupiravir y llame a su proveedor de atención médica de manera inmediata si presenta alguno de los siguientes síntomas de reacción alérgica:
 - Urticaria
 - Ritmo cardíaco acelerado
 - Problemas para tragar o respirar
 - Hinchazón de la boca, los labios o el rostro

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- Opresión en la garganta
- Ronquera
- Erupción cutánea

Los efectos secundarios más comunes del molnupiravir incluyen los siguientes:

- diarrea
- náuseas
- mareos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios del molnupiravir. No muchas personas han tomado molnupiravir. Pueden ocurrir efectos secundarios graves e inesperados. Este medicamento aún está en estudio, por lo que es posible que no se conozcan todos los riesgos a la fecha.

¿Qué otras opciones de tratamiento existen?

Al igual que molnupiravir, la FDA puede permitir el uso de emergencia de otros medicamentos para tratar a las personas con COVID-19. Visite <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization> para obtener más información.

Usted decide si recibe tratamiento o no con molnupiravir. Si decide no tomarlo, esto no cambiará su atención médica estándar.

¿Y si estoy amamantando?

No se recomienda amamantar durante el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir. Si está amamantando o planea amamantar, hable con su proveedor de atención médica sobre sus opciones y situación específica antes de tomar molnupiravir.

¿Cómo puedo reportar los efectos secundarios de molnupiravir?

Comuníquese con su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le moleste o no desaparezca.

Reporte los efectos secundarios a **FDA MedWatch** en www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088).

¿Cómo debo almacenar molnupiravir?

- Almacene las cápsulas de molnupiravir a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- **Mantenga a molnupiravir y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños y las mascotas.**

¿Cómo puedo obtener más información sobre COVID-19?

- Pregúntele a su proveedor de atención médica.
- Consulte www.cdc.gov/COVID19
- Comuníquese con su departamento de salud pública local o estatal.
- Llame a Merck Sharp & Dohme al 1-800-672-6372 (sin cargo en los EE. UU.)
- Consulte www.molnupiravir.com

¿Qué es una autorización de uso de emergencia (AUE)?

La FDA de los Estados Unidos ha hecho que el molnupiravir esté disponible bajo un mecanismo de acceso de emergencia llamado Autorización de Uso de Emergencia (AUE). La AUE está respaldada por una declaración del Secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS) de que existen circunstancias que justifican el uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19.

El molnupiravir para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos con resultados positivos de la prueba viral directa del SARS-CoV-2 con un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, así como para quienes las opciones alternativas de tratamiento de COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente apropiadas, no ha sido sometido al mismo tipo de revisión que un producto aprobado por la FDA. Al emitir una AUE en el contexto de la emergencia de salud pública COVID-19, la FDA ha determinado, entre otros, que en base a la cantidad total de evidencia científica disponible, incluidos los datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, en caso los hubiera, es razonable creer que el producto puede ser eficaz para diagnosticar, tratar o prevenir COVID-19, o una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal causada por COVID-19. Asimismo, que los beneficios conocidos y potenciales del producto, si se utilizan para diagnosticar, tratar o prevenir dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales de dicho producto; y que no existen alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Todos estos criterios deben cumplirse para permitir que el producto se utilice en el tratamiento de pacientes durante la pandemia de COVID-19. La AUE con respecto a molnupiravir está en vigor mientras dure la declaración de COVID-19 que justifica el uso de emergencia de molnupiravir, a menos que se finalice o revoque (después de lo cual el molnupiravir ya no se puede usar bajo la AUE).

Manufactured for Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent
Copyright © 2021-2022 Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ EE. UU. Y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

usfsp-mk4482-c-2202r001
Modificado: Febrero 2022

ANEXO 3

MOLNUPIRAVIR 200 mg
cápsulas

ETIQUETADO

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



NDC 0006-5055-07

molnupiravir
capsules

200 mg

**For use under Emergency
Use Authorization (EUA)**
Each capsule contains 200 mg molnupiravir.
Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions
permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
Dispense in original container.
Scan QR code or go to www.molnupiravir.com
to access the
FDA-authorized
Fact Sheet for dosage
and administration.

Rx only
40 Capsules

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD)
Manuf. by: Patheon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, OH 45237, USA

7008786800



GTIN
00300065055077



DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



N 3 0006-5055-07 7

NDC 0006-5055-07

molnupiravir
capsules

200 mg

**For use under Emergency
Use Authorization (EUA)**
 Each capsule contains 200 mg molnupiravir.
 Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions
 permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
 Dispense in original container.
 Scan QR code or go to www.molnupiravir.com
 to access the
 FDA-authorized
 Fact Sheet for dosage
 and administration.

Rx only
40 Capsules

126576
70088317-1

 **MSD**

GTIN
00300065055077

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD)
 Manuf. by: Patheon Inc., Whitby ON Canada L1N 5Z5
 Molnupiravir (active ingred.) made in India. Formulated in Canada.



N 3 0006-5055-07 7

NDC 0006-5055-07

molnupiravir
capsules

200 mg

**For use under Emergency
Use Authorization (EUA)**
 Each capsule contains 200 mg molnupiravir.
 Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions
 permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
 Dispense in original container.
 Scan QR code or go to www.molnupiravir.com
 to access the
 FDA-authorized
 Fact Sheet for dosage
 and administration.

Rx only
40 Capsules

126576
70088317-1

 **MSD**

GTIN
00300065055077

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD)
 Manuf. by: Patheon Inc., Whitby ON Canada L1N 5Z5
 Molnupiravir (active ingred.) made in India. Formulated in Canada.

Encoding area: Space reserved for 2D Serialization Barcode, Serial Number, Expiry and Lot

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



N 3 0006-5055-07 7

NDC 0006-5055-07

molnupiravir
capsules

200 mg

**For use under Emergency
Use Authorization (EUA)**
Each capsule contains 200 mg molnupiravir.
Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions
permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
Dispense in original container.
Scan QR code or go to www.molnupiravir.com
to access the
FDA-authorized
Fact Sheet for dosage
and administration.

Rx only
40 Capsules

Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD), a subsidiary of Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ 08889, USA
Molnupiravir (active ingredient) made in India. Formulated in Puerto Rico.

127548
70088864-1

 **MSD**

GTIN
00300065055077



N 3 0006-5055-07 7

NDC 0006-5055-07

molnupiravir
capsules

200 mg

**For use under Emergency
Use Authorization (EUA)**
Each capsule contains 200 mg molnupiravir.
Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions
permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
Dispense in original container.
Scan QR code or go to www.molnupiravir.com
to access the
FDA-authorized
Fact Sheet for dosage
and administration.

Rx only
40 Capsules

Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD), a subsidiary of Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ 08889, USA
Molnupiravir (active ingredient) made in India. Formulated in Puerto Rico.

127548
70088864-1

 **MSD**

GTIN
00300065055077

Encoding area: Space reserved for 2D Serialization Barcode, Serial Number, Expiry and Lot