

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR MOLNUPIRAVIR

HIGHLIGHTS OF EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA)

These highlights of the EUA do not include all the information needed to use molnupiravir under the EUA. See the FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS for molnupiravir.

MOLNUPIRAVIR capsules, for oral use
Original EUA Authorized Date: 12/23/2021

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF MOLNUPIRAVIR UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

Refer to FULL FACTSHEET for details.

-----EUA FOR MOLNUPIRAVIR-----

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an EUA for the emergency use of the unapproved molnupiravir, a nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing who are at high risk for progressing to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for whom alternative COVID-19 treatment options authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate. Molnupiravir is not FDA-approved for any use including for use for the treatment of COVID-19. Prior to initiating treatment with molnupiravir, carefully consider the known and potential risks and benefits. (1)

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE (1)

- Molnupiravir is not authorized
 - for use in patients less than 18 years of age (5.2)
 - for initiation of treatment in patients requiring hospitalization due to COVID-19. Benefit of treatment with molnupiravir has not been observed in subjects when treatment was initiated after hospitalization due to COVID-19. (2.1)
 - for use for longer than 5 consecutive days.
 - for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.

Molnupiravir may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which molnupiravir belongs (i.e., anti-infectives).

Molnupiravir is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of molnupiravir under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

See the box in the beginning of the Full Fact Sheet for details on mandatory requirements for administration of molnupiravir under emergency use authorization.

See Full Fact Sheet for Healthcare Providers for the justification for emergency use of drugs during the COVID-19 pandemic, information on available alternatives, and additional information on COVID-19.

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food. (2.1)

- Take molnupiravir as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset. (2.1)
- Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2. (2.1)
- Molnupiravir is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacy have not been established. (2.1)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Capsules: 200 mg (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

No contraindications have been identified based on the limited available data on the emergency use of molnupiravir authorized under this EUA. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Embryo-Fetal Toxicity: Molnupiravir is not recommended for use during pregnancy. (5.1, 8.1, 8.3)
- Bone and Cartilage Toxicity: Molnupiravir is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. (5.2, 8.4, 13.2)

-----ADVERSE REACTIONS-----

Most common adverse reactions (incidence $\geq 1\%$) are diarrhea, nausea, and dizziness. (6.1)

You or your designee must report all SERIOUS ADVERSE EVENTS or MEDICATION ERRORS potentially related to molnupiravir (1) by submitting FDA Form 3500 [online](#), (2) by [downloading](#) this form and then submitting by mail or fax, or (3) contacting the FDA at 1-800-FDA-1088 to request this form. Please also provide a copy of this form to Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA at 1-800-672-6372 or Fax 215-616-5677 (6.4)

-----DRUG INTERACTIONS-----

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of molnupiravir authorized under this EUA. (7)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- Pregnancy: The use of molnupiravir is not recommended during pregnancy. Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception correctly and consistently, as applicable, for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir. (8.1, 8.3)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir. (8.2)

See FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS.

TABLE OF CONTENTS***MANDATORY REQUIREMENTS FOR
ADMINISTRATION OF MOLNUPIRAVIR
UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION****1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Dosage for Emergency Use of
Molnupiravir in Adult Patients2.2 Dosage Adjustments in Specific
Populations**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

5.2 Bone and Cartilage Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

6.4 Required Reporting for Serious Adverse
Events and Medication Errors**7 DRUG INTERACTIONS****8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive
Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis,
Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION****18 MANUFACTURER INFORMATION*** Sections or subsections omitted from the EUA are not
listed

FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF MOLNUPIRAVIR UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

In order to mitigate the risks of using this unapproved product under the EUA and to optimize the potential benefit of molnupiravir, the following steps are required. Use of molnupiravir under this EUA is limited to the following (all requirements must be met):

1. Treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults with a positive result of direct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral testing, who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death and for whom alternative COVID-19 treatment options authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate [see *Limitations of Authorized Use (1)*].
2. As the prescribing healthcare provider, review the information contained within the “Fact Sheet for Patients and Caregivers” with your patient or caregiver prior to the patient receiving molnupiravir. Healthcare providers must provide the patient/caregiver with an electronic or hard copy of the “Fact Sheet for Patients and Caregivers” prior to the patient receiving molnupiravir and must document that the patient/caregiver has been given an electronic or hard copy of the “Fact Sheet for Patients and Caregivers”.
3. The prescribing healthcare providers must inform the patient/caregiver that:
 - i. Molnupiravir is an unapproved drug that is authorized for use under this Emergency Use Authorization.
 - ii. There are no adequate, approved, available products for the treatment of COVID-19 in adults who have mild-to-moderate COVID-19 and are at high risk for progressing to severe COVID-19, including hospitalization or death.
 - iii. Other therapeutics are currently authorized for the same use as molnupiravir. For additional information on all products authorized for treatment or prevention of COVID-19, please see <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.
 - iv. There are benefits and risks of taking molnupiravir as outlined in the “Fact Sheet for Patients and Caregivers.”
 - v. Merck Sharp & Dohme has established a pregnancy surveillance program.
 - vi. Females of childbearing potential should use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable, for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir.
 - vii. Males of reproductive potential who are sexually active with females of childbearing potential should use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose.
4. The prescribing healthcare provider must assess whether a female of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Use in Specific Populations (8.3)*].
5. Based on findings from animal reproduction studies, molnupiravir may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. If molnupiravir is used during pregnancy, prescribing healthcare providers must communicate to the patient the known and potential benefits and the potential risks of molnupiravir use during pregnancy, as outlined in the “Fact Sheet for Patients and Caregivers” [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*, *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)* and *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

6. If the decision is made to use molnupiravir during pregnancy, the prescriber must document that the known and potential benefits and the potential risks of molnupiravir use during pregnancy, as outlined in the “Fact Sheet for Patients and Caregivers,” were discussed with the patient.
7. The prescribing healthcare provider must document that a pregnant individual was made aware of Merck Sharp & Dohme’s pregnancy surveillance program at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com.
 - a. If the pregnant individual agrees to participate in the pregnancy surveillance program and allows the prescribing healthcare provider to disclose patient specific information to Merck Sharp & Dohme, the prescribing healthcare provider must provide the patient’s name and contact information to Merck Sharp & Dohme.
8. The prescribing healthcare provider and/or the provider’s designee is/are responsible for mandatory reporting of all medication errors and serious adverse events potentially related to molnupiravir within 7 calendar days from the healthcare provider’s awareness of the event [*see Adverse Reactions (6.4)*].

For information on clinical studies of molnupiravir and other therapies for the treatment of COVID-19, see www.clinicaltrials.gov.

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product molnupiravir for treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults:

- with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and
- who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Refer to CDC website¹ for additional details, and for
- whom alternative COVID-19 treatment options authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- Molnupiravir is not authorized for use in patients who are less than 18 years of age [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- Molnupiravir is not authorized for initiation of treatment in patients hospitalized due to COVID-19². Benefit of treatment with molnupiravir has not been observed in subjects when treatment was initiated after hospitalization due to COVID-19 [*see Dosing and Administration (2.1)*].
- Molnupiravir is not authorized for use for longer than 5 consecutive days.
- Molnupiravir is not authorized for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.

Molnupiravir may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which molnupiravir belongs (i.e., anti-infectives).

Molnupiravir is not approved for any use, including for use for the treatment of COVID-19.

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

² Should a patient require hospitalization after starting treatment with molnupiravir, the patient may complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider’s discretion.

Prior to initiating treatment with molnupiravir, carefully consider the known and potential risks and benefits [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3) and *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

Molnupiravir is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of molnupiravir under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

Justification for Emergency Use of Drugs During the COVID-19 Pandemic

There is currently an outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2, a novel coronavirus. The Secretary of HHS has declared that:

- A public health emergency related to COVID-19 has existed since January 27, 2020.
- Circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020 declaration).

An EUA is a FDA authorization for the emergency use of an unapproved product or unapproved use of an approved product (i.e., drug, biological product, or device) in the United States under certain circumstances including, but not limited to, when the Secretary of HHS declares that there is a public health emergency that affects the national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves biological agent(s) or a disease or condition that may be attributable to such agent(s). Criteria for issuing an EUA include:

- The biological agent(s) can cause a serious or life-threatening disease or condition;
- Based on the totality of the available scientific evidence (including data from adequate and well-controlled clinical trials, if available), it is reasonable to believe that
 - the product may be effective in diagnosing, treating, or preventing the serious or life-threatening disease or condition; and
 - the known and potential benefits of the product - when used to diagnose, prevent, or treat such disease or condition - outweigh the known and potential risks of the product, taking into consideration the material threat posed by the biological agent(s);
- There is no adequate, approved, and available alternative to the product for diagnosing, preventing, or treating the serious or life-threatening disease or condition.

Information Regarding Available Alternatives for the EUA Authorized Use

Other therapeutics are currently authorized for the same use as molnupiravir. For additional information on all products authorized for treatment or prevention of COVID-19, please see <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of Molnupiravir in Adult Patients

The dosage in adult patients is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Take molnupiravir as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset [see *Emergency Use Authorization* (1) and *Clinical Studies* (14)].

Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2 [see *Patient Counseling Information* (17)].

Molnupiravir is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacy have not been established.

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

Should a patient require hospitalization after starting treatment with molnupiravir, the patient may complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider's discretion.

2.2 Dosage Adjustments in Specific Populations

No dosage adjustment is recommended based on renal or hepatic impairment or in geriatric patients [see *Use in Specific Populations* (8.5, 8.6, 8.7)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 200 mg, Swedish Orange opaque size 0 capsules. The capsules have the corporate logo and "82" printed in white ink.

4 CONTRAINDICATIONS

No contraindications have been identified based on the limited available data on the emergency use of molnupiravir authorized under this EUA.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

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

Advise individuals of childbearing potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception correctly and consistently, as applicable, during treatment with molnupiravir and for 4 days after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3 and *Nonclinical Toxicology* (13.1))].

Prior to initiating treatment with molnupiravir, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated. Pregnancy status does not need to be confirmed in patients who have undergone permanent sterilization, are currently using an intrauterine system or contraceptive implant, or in whom pregnancy is not possible. In all other patients, assess whether the patient is pregnant based on the first day of last menstrual period in individuals who have regular menstrual cycles, is using a reliable method of contraception correctly and consistently or have had a negative pregnancy test. A pregnancy test is recommended if the individual has irregular menstrual cycles, is unsure of the first day of last menstrual period or is not using effective contraception correctly and consistently [see *Box*].

5.2 Bone and Cartilage Toxicity

Molnupiravir is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. Bone and cartilage toxicity was observed in rats after repeated dosing [see *Nonclinical Toxicity* (13.2)]. The safety and efficacy of molnupiravir have not been established in pediatric patients [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

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

Overall, more than 900 subjects have been exposed to molnupiravir 800 mg twice daily in clinical trials. The safety assessment of molnupiravir is primarily based on an analysis from subjects followed through Day 29 in the Phase 3 study in non-hospitalized subjects with COVID-19 (MOVE-OUT) [see *Clinical Studies* (14)].

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

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

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

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

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

Laboratory Abnormalities

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

6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee are/is responsible for mandatory reporting of all serious adverse events* and medication errors potentially related to molnupiravir within 7 calendar days from the healthcare provider's awareness of the event, using

FDA Form 3500 (for information on how to access this form, see below). The FDA recommends that such reports, using FDA Form 3500, include the following:

- Patient demographics and baseline characteristics (e.g., patient identifier, age or date of birth, gender, weight, ethnicity, and race)
- A statement "Molnupiravir use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" under the **"Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error"** heading
- Information about the serious adverse event or medication error (e.g., signs and symptoms, test/laboratory data, complications, timing of drug initiation in relation to the occurrence of the event, duration of the event, treatments required to mitigate the event, evidence of event improvement/disappearance after stopping or reducing the dosage, evidence of event reappearance after reintroduction, clinical outcomes).
- Patient's preexisting medical conditions and use of concomitant products
- Information about the product (e.g., dosage, route of administration, NDC #).

Submit adverse event and medication error reports, using Form 3500, to FDA MedWatch using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) and return by:
 - Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
 - Fax to 1-800-FDA-0178, or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:
 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA
 Fax: 215-616-5677
 E-mail: dpoc.usa@msd.com

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are to provide mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors associated with molnupiravir.

Serious adverse events are defined as:

- Death or a life-threatening adverse event;
- A medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly;
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- A persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions; or
- A congenital anomaly/birth defect.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of molnupiravir authorized under this EUA. No clinical drug-drug interaction trials of molnupiravir with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, have been conducted [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Surveillance Program

There is a pregnancy surveillance program that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to molnupiravir during pregnancy. The prescribing healthcare provider must document

that a pregnant individual was made aware of Merck Sharp & Dohme's pregnancy surveillance program at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com. If the pregnant individual agrees to participate in the pregnancy surveillance program and allows the prescribing healthcare provider to disclose patient specific information to Merck Sharp & Dohme, the prescribing healthcare provider must provide the patient's name and contact information to Merck Sharp & Dohme. Pregnant individuals exposed to molnupiravir can also report the exposure by contacting Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com.

Risk Summary

Based on animal data, molnupiravir may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of molnupiravir in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, molnupiravir is not recommended during pregnancy [see *Box and Warnings and Precautions* (5.1)]. In an animal reproduction study, oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 8 times the human NHC (N4-hydroxycytidine) exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced fetal growth at ≥ 3 times the human NHC exposure at the RHD. Oral administration of molnupiravir to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced fetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD (see *Data*). When considering molnupiravir for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using molnupiravir during pregnancy to the pregnant individual. Molnupiravir may only be prescribed to a pregnant individual after the prescribing healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use molnupiravir during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and potential risks of using molnupiravir during pregnancy were communicated to the pregnant individual [see *Box*]. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy (see *Clinical Considerations*).

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

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

Data

Animal Data

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

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced fetal

body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤ 400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD). Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal fecal output at 750 mg/kg/day.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Based on the potential for adverse reactions in the infant from molnupiravir, breastfeeding is not recommended during treatment with molnupiravir and for 4 days after the final dose. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].

Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

Prior to initiating treatment with molnupiravir, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Contraception

Females

Advise individuals of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Males

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

Molnupiravir was equivocal (neither clearly positive nor negative) in one *in vivo* mutagenicity assay of reticulocytes and RBCs which are used to reflect prior effects on hematopoietic stem cells in bone marrow. Molnupiravir was not mutagenic when assessed in a second *in vivo* assay of liver (somatic cells) and bone marrow (somatic cells and stem cells) from transgenic rats administered molnupiravir for 28 days. In contrast to somatic cells, germ cells (eggs and sperm) pass genetic information from generation to generation. A planned study of male testicular germ cells from transgenic rats will assess the potential for molnupiravir to affect offspring of treated males [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

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

Bone and cartilage toxicity were observed in a 3-month, repeat-dose toxicology study in rats. The safety and efficacy of molnupiravir have not been established in pediatric patients [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

8.5 Geriatric Use

In MOVE-OUT, there was no difference in safety and tolerability between patients ≥ 65 years of age and younger patients who were treated with molnupiravir. No dosage adjustment is recommended based on age. The PK of NHC was similar in geriatric patients compared to younger patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment in patients with any degree of renal impairment is recommended. Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. Mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the PK of NHC. While the PK of NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m² or on dialysis, severe renal impairment, and end-stage renal disease (ESRD) are not expected to have a significant effect on NHC exposure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment in patients with hepatic impairment is recommended. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination therefore, hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

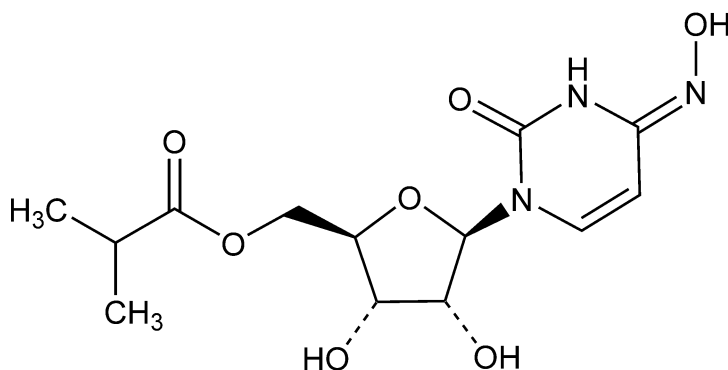
10 OVERDOSAGE

There is no human experience of overdosage with molnupiravir. Treatment of overdose with molnupiravir should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Hemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

11 DESCRIPTION

Molnupiravir is a nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis and is the 5'-isobutyrate ester of the ribonucleoside analog N4-hydroxycytidine (NHC).

The chemical name for molnupiravir is {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate. It has an empirical formula of C₁₃H₁₉N₃O₇ and its molecular weight is 329.31 g/mol. Its structural formula is:



Molnupiravir is a white to off-white powder that is soluble in water.

Each molnupiravir capsule, for oral use, contains 200 mg of molnupiravir and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose and purified water. The capsule shell is made of hypromellose, red iron oxide and titanium dioxide. The capsule is printed with white ink made of butyl alcohol, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, shellac, strong ammonia solution and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

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

12.3 Pharmacokinetics

Molnupiravir is a 5'-isobutyrate prodrug of NHC that is hydrolyzed during or after absorption. NHC, the primary circulating analyte, is taken up by cells and anabolized to NHC-TP. NHC is eliminated by metabolism to uridine and/or cytidine through the same pathways involved in endogenous pyrimidine metabolism. NHC pharmacokinetics are shown in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetics of NHC After Multiple Oral Administration of 800 mg Molnupiravir Every 12 Hours

	NHC Geometric Mean (%CV)
Pharmacokinetics in Patients	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C _{max} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C _{12hr} (ng/mL)*	31.1 (124)
Pharmacokinetics in Healthy Subjects	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C _{max} (ng/mL)	2970 (16.8)
C _{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC Accumulation Ratio	1.09 (11.8)
Absorption	
T _{max} (hr) [†]	1.50 [1.00 – 2.02]
Effect of Food	35% reduction in C _{max} , no effect on AUC
Distribution	
Plasma Protein Binding (<i>in vitro</i>)	0%
Apparent Volume of Distribution (L)*	142
Elimination	
Effective t _{1/2} (hr)	3.3
Apparent Clearance (L/hr)*	76.9
Fraction of dose excreted in urine over the time interval of 0-12 hours	3% (81.6%)

Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects, unless otherwise indicated.

*Values were obtained from population PK analysis.

†Median [min - max]

Specific Populations

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

Pediatric Patients

Molnupiravir has not been studied in pediatric patients.

Patients with Renal Impairment

Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. In a population PK analysis, mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the PK of NHC. The PK of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m² or on dialysis.

Patients with Hepatic Impairment

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

Drug Interaction Studies

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

12.4 Microbiology

Antiviral Activity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC₅₀ values) ranging between 0.67 to 2.66 µM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 µM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), and Delta (B.1.617.2) with EC₅₀ values of 1.59, 1.77 and 1.32 and 1.68 µM, respectively. NHC had non-antagonistic antiviral activity with remdesivir against SARS-CoV-2 in cell culture.

Resistance

No amino acid substitutions in SARS-CoV-2 associated with resistance to NHC have been identified in Phase 2 clinical trials evaluating molnupiravir for the treatment of COVID-19. Studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture have not been completed. Resistance selection studies have been conducted with other coronaviruses (MHV and MERS-CoV) and showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture, only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified. NHC retained activity in cell culture against virus with polymerase (nsp 12) substitutions (e.g., F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir sensitivity, indicating a lack of cross-resistance.

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

Activity against SARS-CoV-2 in animal models

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

In Vitro Cytotoxicity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, had variable cytotoxicity against different mammalian cell types with CC₅₀ values ranging from 7.5 µM (human lymphoid CEM cell line) to >100 µM, in 3-day exposure assays. Molnupiravir inhibited the proliferation of human bone marrow progenitor cells with CC₅₀ values of 24.9 µM and 7.7 µM for erythroid and myeloid progenitor proliferation, respectively, in 14-day colony formation assays.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

A mouse carcinogenicity study with molnupiravir is ongoing.

Mutagenesis

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

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

Impairment of Fertility

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

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

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

Growth cartilage is not present in mature skeletons, therefore the bone and cartilage findings are not relevant for adult humans but may be relevant for pediatric patients [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Use in Specific Populations* (8.4)].

Reversible, dose-related bone marrow toxicity affecting all hematopoietic cell lines was observed in dogs at ≥17 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Mild decreases in peripheral blood cell and platelet counts were seen after 7 days of molnupiravir treatment progressing to more severe hematological changes after 14 days of treatment. Neither bone

marrow nor hematological toxicity was observed in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD) and a 3-month toxicity study in rats up to 1,000 mg/kg/day (9 and 15 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively).

14 CLINICAL STUDIES

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

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

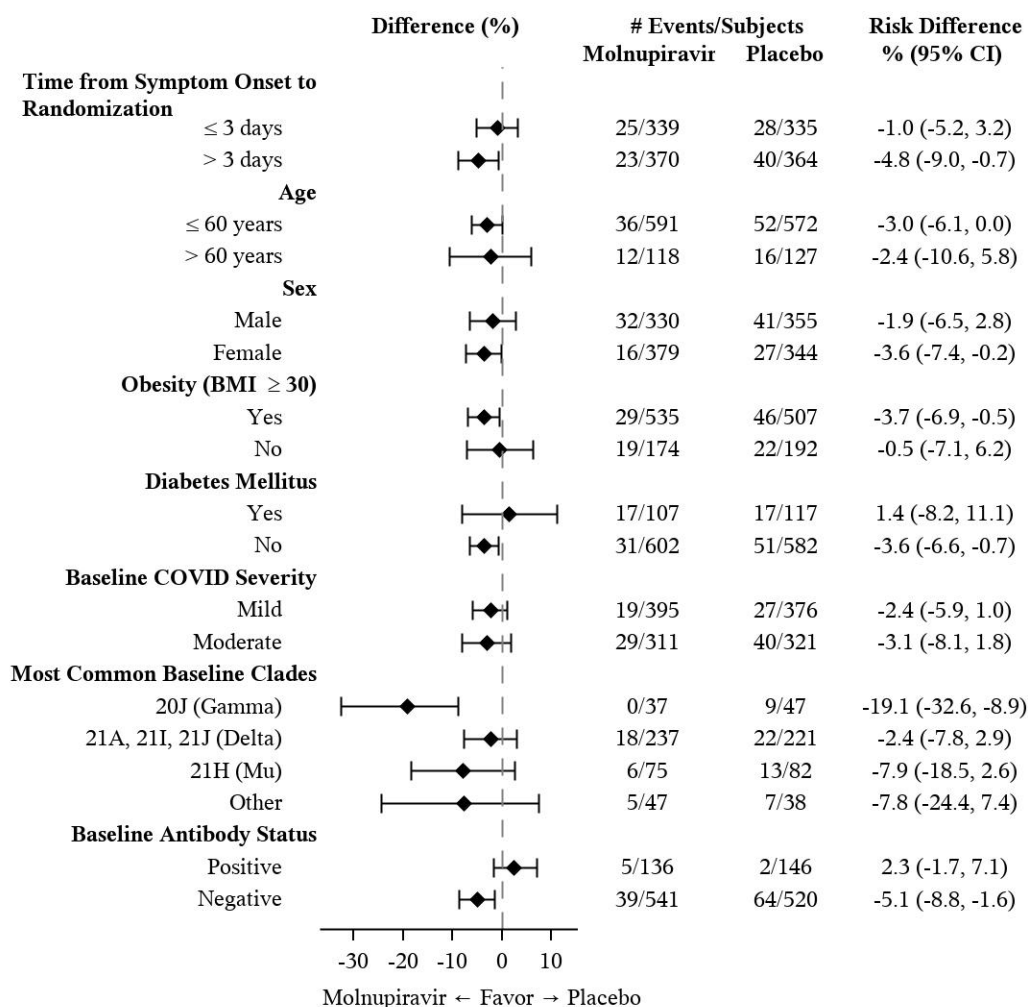
Table 3 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalized or died through Day 29 due to any cause). The efficacy results are based on unvaccinated adults who were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥ 30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. Please refer to Figure 1 for results by certain subgroups. These subgroup analyses are considered exploratory. Data are not available in certain subgroups of subjects who are at high risk for progression to severe COVID-19 as defined by CDC.

Table 3. Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19*

Molnupiravir (N=709)	Placebo (N=699)	Adjusted Risk Difference % (95% CI)
n (%)	n (%)	
All-cause hospitalization ≥ 24 hours for acute care or death through Day 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
All-cause mortality through Day 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	
*The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 762 subjects. At the interim analysis, 7.3% of patients who received molnupiravir were either hospitalized or died through Day 29 (28/385), compared with 14.1% of placebo-treated patients (53/377). The adjusted risk difference was -6.8% with a 95% CI of (-11.3%, -2.4%) and 2-sided p-value = 0.0024.		

Adjusted relative risk reduction of molnupiravir compared to placebo for all randomized subjects was 30% (95% CI: 1%, 51%).
 Analyses are adjusted by the stratification factor of time of COVID-19 symptom onset (≤ 3 days vs. > 3 [4-5] days).

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



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

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

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

The findings of these subgroup analyses are considered exploratory.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Molnupiravir capsules are supplied as follows:

Contents	Description	How Supplied	NDC
200 mg molnupiravir	Swedish Orange opaque capsules with corporate logo and "82" printed in white ink	40 count bottles	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07

--	--	--	--

Storage and Handling

Store molnupiravir capsules at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted between 15° to 30°C (59° to 86°F) [see *USP Controlled Room Temperature*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

As a prescribing healthcare practitioner, you must communicate to the patient and/or caregiver information consistent with the “FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS” and document that information was provided. A copy of this Fact Sheet should be provided to the patient and/or caregiver prior to receiving molnupiravir [see *Box*].

Risk of Fetal Toxicity

Advise patients that molnupiravir is not recommended for use in pregnancy because it may cause fetal harm. Advise individuals of childbearing potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Box, Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)*].

Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception correctly and consistently while taking molnupiravir and for 4 days after the last dose.

While the risk is regarded as low, nonclinical studies to fully assess the potential for molnupiravir to affect offspring of treated males have not been completed. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception consistently and correctly while taking molnupiravir and for at least 3 months after the last dose of molnupiravir. The risk beyond 3 months after the last dose of molnupiravir is unknown. Studies to understand the risk beyond three months are ongoing [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Risk of Bone and Cartilage Toxicity

Molnupiravir is not authorized for use in patients less than 18 year of age as it may affect bone growth and cartilage formation [see *Warnings and Precautions (5.2) and Use in Specific Populations (8.4)*].

Pregnancy Surveillance Program

There is a pregnancy surveillance program that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to molnupiravir during pregnancy. Encourage participation and advise patients about how they may enroll in the pregnancy surveillance program. Advise patients who have taken molnupiravir during pregnancy to report their pregnancy to Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA at 1-877-888-4231 or pregnancyreporting.msd.com [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Lactation

Breastfeeding is not recommended while taking molnupiravir and for 4 days after the last dose of molnupiravir. Advise lactating individuals to consider interrupting breastfeeding and to consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of molnupiravir [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

Administration Instructions

Inform patients to take molnupiravir with or without food. Advise patients to swallow molnupiravir capsules whole, and to not open, break, or crush the capsules. Instruct patients that if they miss a dose of molnupiravir and it is within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. Advise the patient to not double the dose to make up for a missed dose [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Alert the patient of the importance of completing the full 5-day treatment course and to continuing isolation in accordance with public health recommendations to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2 [see *Dosage and Administration (2.2)*].

18 MANUFACTURER INFORMATION

For additional information visit: www.molnupiravir.com

If you have questions, please contact
1-800-672-6372

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

For patent information: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2021 **Merck & Co., Inc.**, Kenilworth, NJ USA and its affiliates.

All rights reserved.

usfshcp-mk4482-c-2112r000

[TRADUCCIÓN]

GUÍA INFORMATIVA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA PARA MOLNUPIRAVIR

ASPECTOS MÁS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (AUE)

Estos aspectos destacados del AUE no incluyen toda la información necesaria para utilizar molnupiravir según la AUE. Consulte la GUÍA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD de molnupiravir.

MOLNUPIRAVIR en cápsulas para administración por vía oral
Fecha original de la AUE: 23/12/2021

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MOLNUPIRAVIR DE ACUERDO CON LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

Consultar los detalles en la GUÍA INFORMATIVA COMPLETA.

----- AUE PARA MOLNUPIRAVIR -----

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE. UU. ha otorgado una AUE para el uso de emergencia del fármaco no aprobado molnupiravir, un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 mediante la mutagénesis del virus para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada del coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que tienen resultados positivos en la prueba directa del virus del SARS-CoV-2 y alto riesgo de progresión a enfermedad grave de la COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes no tienen acceso a opciones alternativas de tratamiento para la COVID-19 autorizadas por la FDA, o dichas opciones no son clínicamente apropiadas. Molnupiravir no cuenta con la aprobación de la FDA para ningún uso, incluido el tratamiento de la COVID-19. Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, considerar exhaustivamente los riesgos y beneficios demostrados y posibles. (1)

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO (1)

- Molnupiravir no está autorizado para los siguientes casos:
 - para su uso en pacientes menores de 18 años (5.2).
 - para iniciar el tratamiento en pacientes que necesitan hospitalización debido a la COVID-19. No se observó beneficio del tratamiento con molnupiravir en los pacientes cuando se inició el tratamiento después de la hospitalización debido a la COVID-19. (2.1).
 - para su uso durante más de 5 días consecutivos.
 - para la profilaxis antes de la exposición o después de la exposición para la prevención de la COVID-19.

Molnupiravir solo 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 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.

Consulte el recuadro que figura al inicio de la Guía Informativa Completa para conocer los detalles sobre los requisitos obligatorios para la administración de molnupiravir de acuerdo con la autorización de uso de emergencia.

En la Guía Informativa Completa para los Profesionales de la salud se puede encontrar la justificación para el uso de emergencia de fármacos durante la pandemia por la COVID-19, la información sobre alternativas disponibles y la información adicional sobre la COVID-19.

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con alimentos o sin estos. (2.1)

- Se deberá tomar molnupiravir tan pronto como sea posible después del diagnóstico de la COVID-19, y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. (2.1)
- 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. (2.1)
- Molnupiravir no está autorizado para su uso durante un periodo mayor de 5 días consecutivos, dado que no se ha determinado la seguridad ni la eficacia. (2.1)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Cápsulas: 200 mg (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

No se han determinado contraindicaciones con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado en virtud de esta AUE. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Toxicidad embrionaria-fetal: No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. (5.1, 8.1, 8.3)
- Toxicidad de huesos y 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 cartílagos. (5.2, 8.4, 13.2)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq$ 1%) son diarrea, náuseas y mareos. (6.1)

Usted o la persona que designe debe informar todos los EVENTOS ADVERSOS SERIOS o ERRORES EN LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO posiblemente relacionados con molnupiravir mediante cualquiera de las siguientes opciones: (1) enviar el formulario 3500 de la FDA [en línea](#), (2) [descargar](#) este formulario y enviarlo por correo o fax, o (3) ponerse en contacto con la FDA a través del teléfono: 1-800-FDA-1088 para solicitar dicho formulario. Sírvase también enviar una copia de este formulario a Merck Sharp & Dohme Corp., filial de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ EE. UU. al 1-800-672-6372 o al Fax 215-616-5677 (6.4)

----- 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. (7)

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

- Embarazo: no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Indicar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, mientras dure el tratamiento y durante 4 días después de recibir la última dosis de molnupiravir. (8.1, 8.3)
- Lactancia: no se recomienda dar de lactar durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de molnupiravir. La paciente que da de lactar puede 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. (8.2)

Consulte la GUÍA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y CUIDADORES.

ÍNDICE***REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MOLNUPIRAVIR EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA****1. AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA****2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

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

2.2 Ajustes de la dosis para poblaciones específicas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

5.1 Toxicidad embrionaria-fetal

5.2 Toxicidad de los huesos y los cartílagos

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y varones con potencial reproductor

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y / o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE****18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE**

* No se incluyen las secciones ni subsecciones omitidas de la AUE.

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 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. No existen productos apropiados ni aprobados disponibles para el tratamiento de la COVID-19 en adultos que tienen COVID-19 leve a moderada y que tienen alto riesgo de progresar a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte.
 - iii. 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>.
 - iv. Existen beneficios y riesgos si se toma molnupiravir según se describe en la “Guía informativa para pacientes y cuidadores.”
 - v. Merck Sharp & Dohme ha establecido un programa de vigilancia de embarazos.
 - vi. 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.
 - vii. 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)*].

[TRADUCCIÓN]

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”.
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](https://www.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 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 (5.2)*].
- Molnupiravir no está autorizado para iniciar el tratamiento de pacientes hospitalizados debido a la COVID-19.² 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 necesita hospitalización después de iniciar el tratamiento con molnupiravir, el paciente puede completar el ciclo completo de tratamiento de 5 días según el criterio del profesional de la salud.

[TRADUCCIÓN]

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, considerar exhaustivamente los riesgos y beneficios demostrados y potenciales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2), 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

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 Suecia, 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.

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

[TRADUCCIÓN]

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 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 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

[TRADUCCIÓN]

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.

6.4 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 tiene 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 recomienda 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).

[TRADUCCIÓN]

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 proporcionará respuestas obligatorias a las solicitudes de la FDA respecto a información sobre eventos adversos y errores en la administración del medicamento asociados con molnupiravir.

Los eventos adversos serios se definen de la siguiente manera:

- muerte o evento adverso potencialmente mortal;
- tratamiento médico o quirúrgico para evitar la muerte, evento potencialmente mortal, hospitalización, incapacidad o anomalía congénita;
- 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; o
- anomalía congénita/defecto de nacimiento.

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

[TRADUCCIÓN]

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 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 (DEF) 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.

[TRADUCCIÓN]

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 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, 5.2)*].

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 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 [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

[TRADUCCIÓN]

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 (5.2) 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 eGRF 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)*].

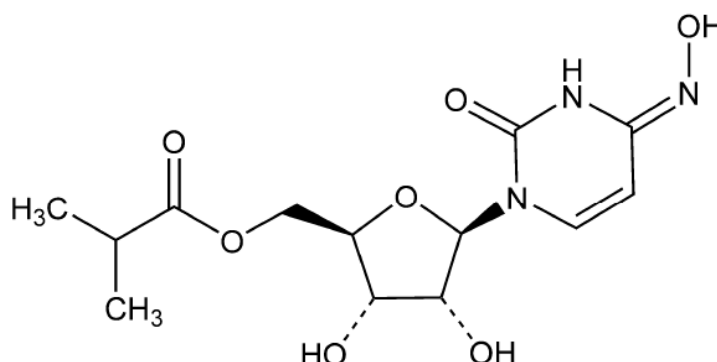
10 SOBREDOSIS

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

[TRADUCCIÓN]

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.]	

[TRADUCCIÓN]

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 eGRF 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.

Actividad contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

[TRADUCCIÓN]

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 CC₅₀ que oscilan desde 7,5 µM (línea celular CEM linfocitoide humana) hasta > 100 µM, en valoraciones de exposición de 3 días. Molnupiravir inhibió la proliferación de células progenitoras de la médula ósea humana con valores de CC₅₀ 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 cII) *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 RHD.

13.2 Toxicología y / o farmacología en animales

En un estudio de toxicidad de 3 meses a ≥ 500 mg / kg / día (5 veces la exposición humana a NHC en la RHD), 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 mg / kg / día (4 y 8 veces la exposición de NHC humana a la RHD 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 RHD), o en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta 2000 mg / kg / día (19 veces la exposición al NHC humano a la RHD).

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

[TRADUCCIÓN]

para pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) 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 RHD). 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 RHD) 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 RHD en mujeres y hombres, respectivamente).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan este EUA 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.

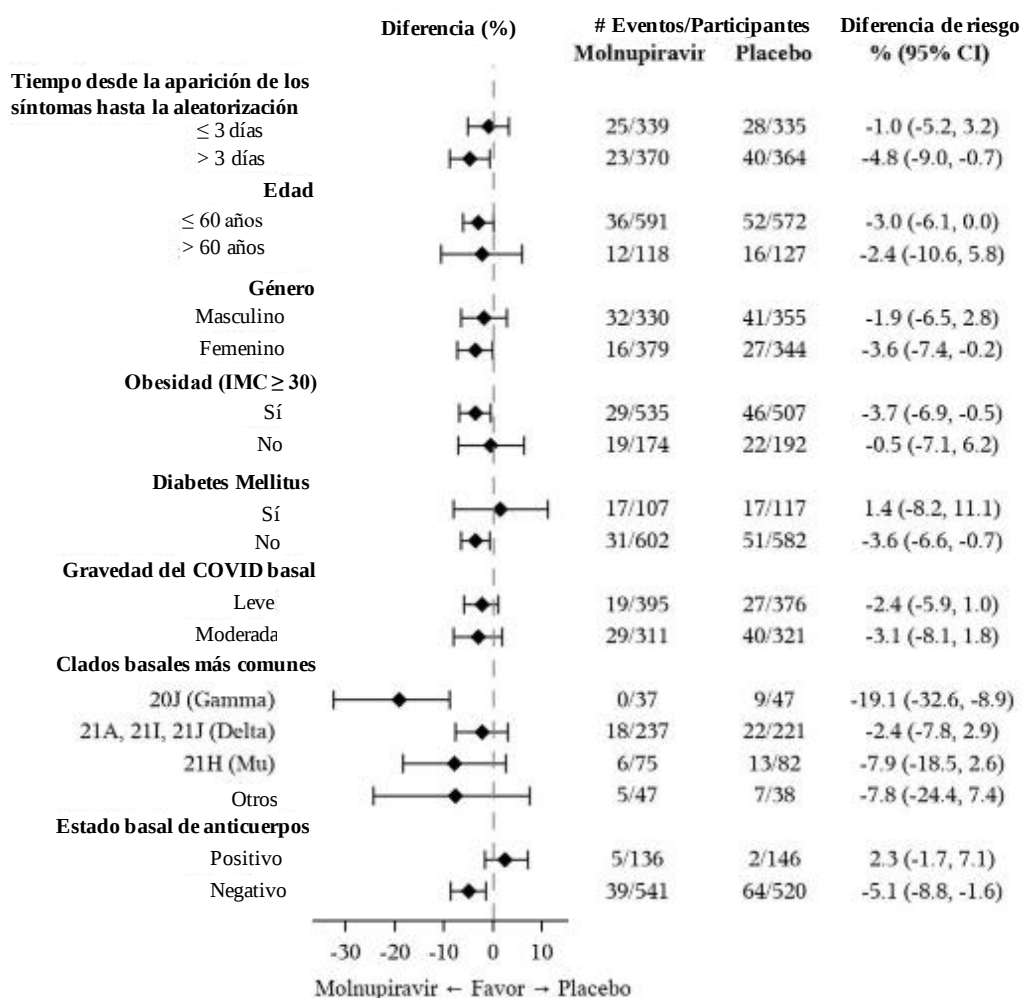
Cuadro 3. Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 *

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.

[TRADUCCIÓN]

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**Presentación**

Las cápsulas de molnupiravir se suministran de la siguiente manera:

Contenidos	Descripción	Presentación	NDC
200 mg molnupiravir	Cápsulas naranja Suecia con 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*].

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)*].

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)*].

[TRADUCCIÓN]

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 trituren. 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)*].

Awise 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 **Merck & Co., Inc.**, Kenilworth, NJ EE. UU. y sus filiales.

Todos los derechos reservados.

usfshcp-mk4482-c-2112r000