

KHOA DƯỢC
TỔ THÔNG TIN THUỐC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập- Tự do- Hạnh phúc

THÔNG TIN
THUỐC KHÁNG VIRUS ĐIỀU TRỊ COVID-19
Remdesivir
(Cipremi 10mg, Cipremi RTU, Descrem)
Molnupiravir

Ngày 24 tháng 8 năm 2021

TỔ TRƯỞNG

ĐÃ KÝ

ĐẠI CƯƠNG

- Vi rút Corona (CoV) là một họ vi rút lây truyền từ động vật sang người và gây bệnh cho người từ cảm lạnh thông thường đến các tình trạng bệnh nặng, đe dọa tính mạng của người bệnh như Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV) năm 2002 và Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) năm 2012. Từ tháng 12 năm 2019, một chủng vi rút corona mới (SARS-CoV-2) đã được xác định là căn nguyên gây dịch Viêm đường hô hấp cấp tính (COVID-19) tại thành phố Vũ Hán (tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc), sau đó lan rộng ra toàn thế giới gây đại dịch toàn cầu. Vi rút SARS-CoV-2 lây trực tiếp từ người sang người qua đường hô hấp (như qua giọt bắn, hạt khí dung, không khí) và qua đường tiếp xúc. Vi rút cũng có khả năng lây truyền cao tại các cơ sở y tế, những nơi đông người và ở không gian kín. Bên cạnh đó, vi rút cũng liên tục biến đổi tạo ra nhiều biến thể khác nhau trên toàn thế giới làm cho khả năng lây lan mạnh hơn và khó kiểm soát hơn.
- Người bệnh COVID-19 có biểu hiện lâm sàng đa dạng: từ nhiễm không có triệu chứng, tới những biểu hiện bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, suy hô hấp cấp (ARDS), sốc nhiễm trùng, suy chức năng đa cơ quan và tử vong, đặc biệt ở những người cao tuổi, người có bệnh mạn tính hay suy giảm miễn dịch, hoặc có đồng nhiễm hay bội nhiễm các căn nguyên khác như vi khuẩn, nấm. Cơ chế bệnh sinh của bệnh có vai trò của “cơn bão cytokine” và huyết khối mao mạch phổi trong các ca bệnh có suy hô hấp nặng và nguy kịch.
- Hiện nay chưa có thuốc đặc hiệu nên chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các biện pháp phòng bệnh chính là tiêm phòng vắc xin, phát hiện sớm và cách ly ca bệnh.


Hiện nay, tại Việt Nam Cục Quản lý Dược cung cấp thông tin cập nhật về thuốc kháng virus điều trị Covid-19, cụ thể như sau ^[3]

STT	Tên thuốc/ Hoạt chất	Cơ sở nghiên cứu/sản xuất/cung cấp thông tin	Tình trạng cấp phép	Ghi chú
1	Remdesivir	Đại sứ quán Việt Nam tại Ấn Độ	Đã được cấp phép ở Mỹ và được cấp phép sử dụng khẩn cấp ở Ấn Độ	Điều trị cho bệnh nhân thể nặng
2	Favipiravir	Đại sứ quán Việt Nam tại Ấn Độ	Đã được cấp phép sử dụng khẩn cấp ở Ấn Độ, Thái Lan, Indonesia và Malaysia	Điều trị cho bệnh nhân thể nhẹ
3	2DG	Đại sứ quán Việt Nam tại Ấn Độ	Đã được cấp phép sử dụng khẩn cấp ở Ấn Độ	Sử dụng hỗ trợ trị liệu cho các bệnh nhân thể

				vừa và thể nặng
4	Molnupiravir	Merk Sharp & Dohme (MSD) Hetero Labs Limited	-Đã thử nghiệm lâm sàng (Pha 1 và pha 2 tại Mỹ; pha 3 tại Ấn Độ) -Dự kiến tháng 9 được cấp phép lưu hành tại Ấn Độ	Hetero Labs Limited ký kết thỏa thuận với MSD để sản xuất và phân phối thuốc Molnupiravir ở Ấn Độ và các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình
5	Ronapreve (Casirivimab và Imdevimab)	F. Hoffmann-La Roche AG	Được cấp phép lưu hành tại Mỹ vào tháng 11/2020	
6	Peginterferon-Lamda	Eiger Biopharmaceuticals (Palo Alto, California, Hoa Kỳ)	-Giai đoạn 2 được thử nghiệm tại Toronto, Canada. -Hiện đang trong thử nghiệm giai đoạn 3 tại Brazil và dự kiến sẽ được FDA Mỹ thông qua vào cuối năm 2021	
7	Acterma (Tocilizumab)	F. Hoffmann-La Roche AG	- Được cấp phép lưu hành tại Việt Nam từ 2011 với chỉ định trong điều trị viêm khớp dạng thấp tiến triển - Ngày 24/6/2021, FDA phê duyệt khẩn cấp trong điều trị bệnh nhân COVID-19 nặng, nằm viện	

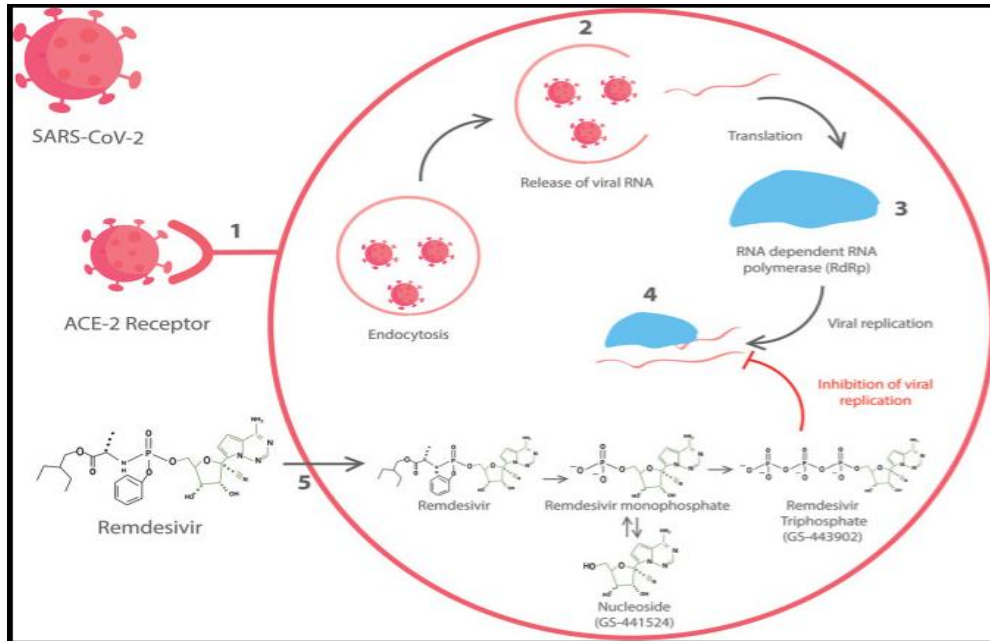
REMDESIVIR (CIPREMI RTU[®]) [2]

THÔNG TIN LƯU HÀNH CỦA SẢN PHẨM

	Thời gian	Cơ quan	Nội dung
	03/7/2021	EMA (Châu Âu)	Cấp phép cho remdesivir để điều trị COVID-19 ở người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi bị viêm phổi cần bổ sung oxy
	22/10/2020	FDA (Hoa Kỳ)	Cấp phép sử dụng remdesivir điều trị cho bệnh nhi dưới 12 tuổi ít nhất nặng 3,5kg-40kg nghi ngờ nhiễm/dương tính Covid-19 nhập viện Sử dụng cho người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi và nặng ít nhất 40kg, để điều trị Covid-19 cần nhập viện
	20/11/2020	WHO	Khuyến nghị không có đủ bằng chứng để chứng minh việc sử dụng Remdesivir
	12/8/2021	Bộ Y tế Việt Nam	Người bệnh COVID-19 điều trị nội trú tại bệnh viện có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không xâm nhập

CƠ CHẾ ^[1]

Ức chế RNA polymerase phụ thuộc RNA của SARS-CoV-2



DƯỢC ĐỘNG HỌC ^[1]

Hấp thu- phân bố	Remdesivir chuyển hóa lần đầu qua gan, chỉ sử dụng đường tiêm tĩnh mạch
Phân bố	Phân bố rộng rãi đến các mô, qua hàng rào máu não thấp
Chuyển hóa	Chất nền CYP450
Thải trừ	74% qua thận, 18% qua phân

CHỈ ĐỊNH

- Người bệnh COVID-19 điều trị nội trú tại bệnh viện có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không thâm nhập
- Thời điểm dùng thuốc: trong vòng 10 ngày đầu từ khi khởi phát bệnh.
- Nên phối hợp với Dexamethasone.
- Ưu tiên sử dụng cho nhóm nguy cơ cao: người trên 65 tuổi, người có bệnh nền, béo phì (BMI>25)
- Không bắt đầu sử dụng cho người bệnh COVID-19 cần thở máy xâm nhập, ECMO.
- Đối với trường hợp được điều trị bằng Remdesivir trước khi thở máy xâm nhập hoặc ECMO thì tiếp tục dùng Remdesivir cho đủ liệu trình.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Phản ứng quá mẫn với thành phần của thuốc
- Suy chức năng thận eGFR < 30ml/ phút
- Tăng enzyme gan ALT >5 lần giá trị giới hạn trên
- Suy chức năng đa cơ quan nặng

LIỀU VÀ CÁCH SỬ DỤNG

	Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi, cân nặng >40 kg; trẻ em dưới 12 tuổi, cân nặng ≥ 40kg	Trẻ em < 12 tuổi, cân nặng từ 3,5 đến 40kg
Liều	-Ngày đầu tiên: 200mg truyền IV vòng 30-120 phút -2-5 ngày sau: 100mg -Không cải thiện về mặt lâm sàng sau 5 ngày điều trị: 100mg cho đến 10 ngày	-Ngày đầu tiên: 5mg/kg/liều truyền IV -2-5 ngày sau: 2,5mg/kg/liều truyền IV -Không cải thiện về mặt lâm sàng sau 5 ngày điều trị: 2,5mg/kg/liều cho đến 10 ngày
Cách sử dụng	Lấy 19ml nước pha nước cất pha vào lọ thuốc Remdesivir 100mg để được 20ml thuốc , sau đó pha với 230ml NaCL 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30-120 phút	Lấy 19ml nước pha nước cất pha vào lọ thuốc Remdesivir 100mg để được 20ml thuốc , lấy số lượng thuốc đã pha tính theo cân nặng pha với NaCL 0,9% để được nồng độ remdesivir 1,25mg/ml, truyền tĩnh mạch trong 30-120 phút

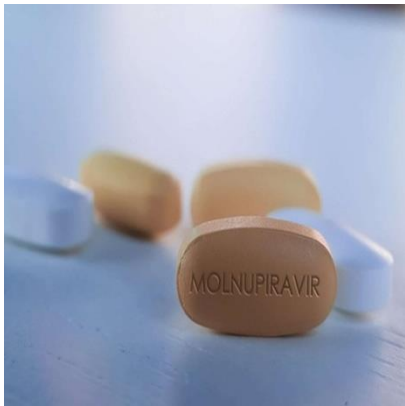
THẬN TRỌNG

- Phụ nữ có thai và cho con bú : Chưa có dữ liệu đầy đủ . Không khuyến cáo trừ trường hợp lợi ích vượt trội so với nguy cơ
- Người suy giảm chức năng thận; eGFR ≥ 30 ml/ phút, không cần chỉnh liều
- Xét nghiệm enzym gan ALT và thời gian prothrombin (PT) trước khi chỉ định
- Không truyền remdesivir cùng lúc với các thuốc khác

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- Phản ứng quá mẫn: Tụt huyết áp, buồn nôn, nôn, chảy mồ hôi, rùng mình. Nên lựa chọn truyền chậm trong 120 phút để hạn chế tác dụng không mong muốn
- Có thể gây chậm nhịp xoang
- Tăng enzym gan ALT: ngừng dùng remdesivir khi ALT tăng > 10 lần so với trước khi sử dụng , hoặc tăng ALT đi kèm các biểu hiện của các tổn thương chức năng gan trên lâm sàng , cận lâm sàng (thời gian prothrombin kéo dài)

7 MOLNUPIRAVIR



- Có cấu trúc tương tự ribonucleoside
- Ức chế sự nhân đôi của virus, có cấu trúc di truyền RNA
- Sử dụng đường uống

CƠ CHẾ [6]

Molnupiravir, tiền chất của dẫn xuất nucleoside β -D-N⁴-hydroxycytidine (NHC)

Ức chế sự nhân đôi của virus có cấu trúc di truyền là RNA (bao gồm SARS-CoV-2)

Sử dụng đường uống

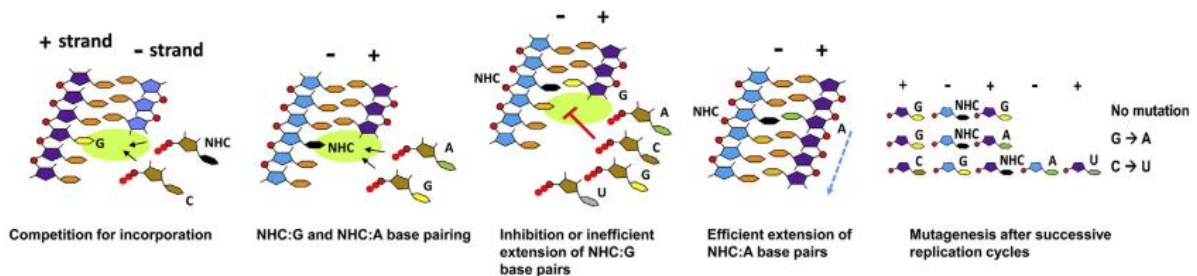


Figure 1. Proposed model for the antiviral mechanism of molnupiravir, based on NHC-induced mutagenesis and inhibition of RNA synthesis.

Molnupiravir điều trị có kiểm soát trường hợp mắc COVID-19 tại nhà đối với các trường hợp mắc COVID-19 có triệu chứng ở mức độ nhẹ và được sự đồng ý tự nguyện tham gia từ ngày 25/8/2021 tại TP.HCM

DẠNG BÀO CHẾ

Thuốc Molnupiravir có nhiều dạng khác nhau bao gồm: viên nang 200mg, 400mg, do Ấn Độ và Việt Nam sản xuất, thuốc dùng đường uống, ngày 2 lần với liều dùng là 1600mg/ngày

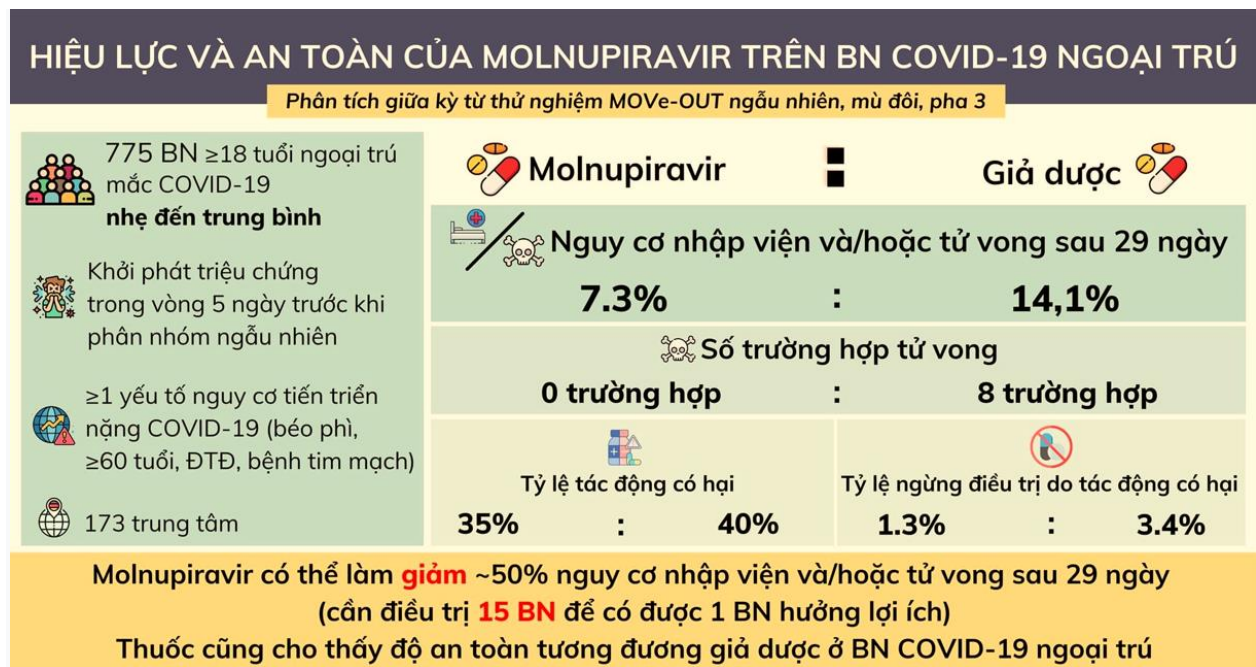
Thử nghiệm Giai đoạn 2a^[4]: đánh giá tính an toàn, khả năng dung nạp và hiệu quả kháng vi-rút của molnupiravir trong điều trị COVID-19

N=202

Ngày thứ 3 người sử dụng Molnupiravir liều 800mg có tỉ lệ virus 1,67% so với người sử dụng giả dược 16,7% (p=0.02)

Ngày thứ 5 người sử dụng Molnupiravir liều 400mg -800mg không phân lập được virus so với người sử dụng giả dược 11,1% (p=0,03)

THỬ NGHIỆM GIAI ĐOẠN 3 [5]



Tài liệu tham khảo

1. Aleissa, M. M., Silverman, E. A., Paredes Acosta, L. M., Nutt, C. T., Richterman, A., & Marty, F. M. (2020). New Perspectives on Antimicrobial Agents: Remdesivir Treatment for COVID-19. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(1), e01814-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01814-20>
2. Bộ Y tế (2021). Công văn số 6573/BYT-KCB ngày 12/8/2021 về việc hướng dẫn triển khai sử dụng thuốc điều trị Covid-19 do Vingroup hỗ trợ
3. Cục Quản lý Dược (2021) Công văn số 9057/QLD-KD ngày 01/8/2021 về việc chia sẻ thông tin về thuốc điều trị Covid-19
4. Fischer, W., Eron, J. J., Holman, W., Cohen, M. S., Fang, L., Szewczyk, L. J., Sheahan, T. P., Baric, R., Mollan, K. R., Wolfe, C. R., Duke, E. R., Azizad, M. M., Borroto-Esoda, K., Wohl, D. A., Loftis, A. J., Alabanza, P., Lipansky, F., & Painter, W. P. (2021). Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2021.06.17.21258639. <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>
5. Mahase, E. (2021). Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports.
6. Menéndez-Arias, L. (2021). Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *Journal of Biological Chemistry*, 100867.