

ANEXA I

**CONDIȚII DE UTILIZARE, CONDIȚII DE DISTRIBUIRE ȘI PACIENȚI-ȚINTĂ ȘI
CONDIȚIILE PENTRU MONITORIZAREA SIGURANȚEI ADRESATE STATELOR
MEMBRE**

PENTRU

MEDICAMENT NEAUTORIZAT

Lagevrio (molnupiravir)

DISPONIBIL PENTRU UTILIZARE

1. MEDICAMENT PENTRU UTILIZARE

- **Denumirea comercială a medicamentului pentru utilizare: Lagevrio**
- **Substanța(e) activă(e): molnupiravir**
- **Forma farmaceutică: Capsule**
- **Calea de administrare: Administrare orală**
- **Concentrația: 200 mg**

2. NUMELE ȘI DETALIILE DE CONTACT ALE COMPANIEI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

[Datele de contact vor fi adăugate la nivel național]

3. GRUPA DE PACIENȚI ȚINTĂ

Lagevrio este indicat pentru tratamentul COVID-19 la adulții care nu necesită oxigenoterapie suplimentară și care prezintă risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19. Vezi pct. 6.

4. CONDIȚII DE DISTRIBUIRE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

5. CONDIȚII DE UTILIZARE

5.1 Doze

- **Recomandări privind doza și durata tratamentului**

Doza recomandată de Lagevrio este de 800 mg (patru capsule de 200 mg) administrată pe cale orală la fiecare 12 ore timp de 5 zile.

Lagevrio trebuie să fie administrat cât mai curând posibil după ce a fost făcută diagnosticarea COVID-19 și în termen de 5 zile de la debutul simptomelor.

- **Grupe speciale de pacienți**

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lagevrio la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Lagevrio.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Lagevrio. Vezi pct. 5.3.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Lagevrio. Vezi pct. 5.3.

▪ **Mod de administrare**

Pentru administrare orală.

Lagevrio 200 mg capsule poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie sfătuiți să înghită capsulele întregi și să nu deschidă, să nu rupă sau să nu sfărâme capsula.

5.2 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 5.11).

5.3 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală și hepatică

Pacienții cu insuficiență renală severă au fost excluși din studiile clinice. Există experiență limitată cu privire la utilizarea molnupiravir la persoane cu insuficiență hepatică indiferent de stadiul acesteia.

.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

5.4 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu molnupiravir. Pe baza datelor limitate disponibile *in vitro*, nu au fost identificate riscuri substanțiale pentru interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic atunci când se administrează molnupiravir 800 mg la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.

5.5 Sarcina și alăptarea

▪ **Femeile aflate la vârsta fertilă**

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 4 zile după ultima doză de Lagevrio.

▪ **Sarcina**

Nu există date privind utilizarea Lagevrio la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Administrarea orală a molnupiravir la femele de șobolan gestante în timpul organogenezei a rezultat în letalitate embriofetală și teratogenitate la de 7,5 ori expunerea umană la NHC la doza recomandată la om (DRO) și reducere a creșterii fetale la $\geq 2,9$ ori

expunerea umană la N-hidroxicitidină (NHC) la DRO.

Administrarea orală a molnupiravir la iepuri în timpul perioadei de organogeneză a dus la scăderea greutatei corporale fetale la de 18 ori expunerea umană la NHC la DRO.

Limita de siguranță la NOAEL la expunerea umană la NHC este de 0,8 ori și de 6,5 ori la DRO, la șobolani și, respectiv, la iepuri. Deși toxicitatea maternă a fost observată atât la șobolani, cât și la iepuri la toate dozele la care a apărut toxicitatea asupra dezvoltării, nu poate fi exclus un efect legat de substanță.

Lagevrio nu este recomandat în timpul sarcinii și femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

▪ **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă Lagevrio sau oricare dintre componentele Lagevrio sunt prezente în laptele uman, afectează producția de lapte uman sau au efect asupra sugarului alăptat. Nu au fost efectuate studii cu molnupiravir privind alăptarea la animale.

Pe baza potențialului de reacții adverse cauzate de Lagevrio la sugarul alăptat, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de 4 zile după ultima doză de Lagevrio.

▪ **Fertilitatea**

Nu sunt disponibile date la om privind efectul molnupiravir asupra fertilității. Nu au existat efecte asupra fertilității femelelor sau masculilor, la șobolani, la aproximativ de 2 și respectiv de 6 ori expunerea umană la NHC la DRO.

5.6 Incompatibilități

Nu este cazul.

5.7 Supradozaj

Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu Lagevrio la om. Tratamentul supradozajului cu Lagevrio trebuie să cuprindă măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea stării clinice a pacientului. Nu este de așteptat ca hemodializa să aibă ca rezultat eliminarea eficientă a NHC.

5.8 Perioada de valabilitate

18 luni

5.9 Condiții de păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original.

5.10 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

5.11 Lista excipientilor

Conținutul capsulei:

Croscarmeloză sodică
Hidroxiopropil celuloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Apă purificată

Învelișul capsulei:

Hipromeloză
Dioxid de titan
Oxid roșu de fer

Cerneală de inscripționare:

Hidroxid de potasiu
Shellac
Dioxid de titan

6. ALTE INFORMAȚII

▪ **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu 800 mg la fiecare 12 ore, timp de 5 zile și timp de 14 zile după ultima doză au fost diareea (3%), greața (2%), amețeala (1%) și cefaleea (1%), toate fiind de grad 1 (ușoare) sau grad 2 (moderate).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 1: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	amețeală, cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	diaree, greață
Mai puțin frecvente	vărsături
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente	erupție cutanată tranzitorie, urticarie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenției

Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: +4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

- **Rezumatul proprietăților farmacologice relevante**

Mecanism de acțiune

Molnupiravir este un promedicament care este metabolizat în analogul ribonucleozidic N – hidroxicitidină (NHC). NHC se distribuie în celule unde este fosforilată, pentru a forma ribonucleozidul trifosfat (NHC-TP), activ din punct de vedere farmacologic. Încorporarea NHC-TP în ARN-ul viral de către ARN-polimeraza virală, are ca rezultat acumularea de erori în genomul viral care duce la inhibarea replicării. Acest mecanism de acțiune este denumit eroare virală de tip catastrofă.

Activitate antivirală

NHC a fost activă în culturi celulare de test împotriva SARS-CoV-2 cu valori ale concentrației eficiente 50% (CE₅₀) care au variat între 0,67 până la 2,66 μM în celulele A-549 și 0,32 până la 2,03 μM în celulele Vero E6. NHC a avut o activitate similară împotriva variantelor SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) și B.1.617.2 (Delta) cu valori ale CE₅₀ de 1,59, 1,77, 1,32 și respectiv, 1,68 μM.

Rezistență

Studiile pentru a evalua rezistența la NHC cu SARS-CoV-2 în cultura celulară și în studiile clinice nu au fost finalizate. Studiile *in vitro* privind selecția rezistenței cu alte tipuri de coronavirus (Virusul Hepatitei Murine și MERS-CoV) au indicat o probabilitate scăzută de dezvoltare a rezistenței la NHC. După 30 de treceri prin cultura celulară a fost observată o scădere de doar 2 ori a susceptibilității și nu au fost identificate substituții de aminoacizi asociate rezistenței la NHC. NHC și-a păstrat activitatea *in vitro* împotriva SARS-CoV-2 și a virusului hepatitei la soarece recombinant cu substituții de polimerază (de exemplu, F480L, V557L și E802D) asociate cu scăderea sensibilității la remdesivir, ceea ce indică o lipsă de rezistență încrucișată.

- **Rezumatul proprietăților clinice relevante**

Eficacitate și siguranță clinică

Datele clinice se bazează pe o analiză intermediară a datelor de la 775 subiecți randomizați în studiul de fază 3 MOVE-OUT. MOVE-OUT a fost un studiu randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo la pacienți nespitalizați cu COVID-19 confirmat prin teste de laborator.

Pacienții eligibili nu au fost vaccinați împotriva SARS-CoV-2 iar debutul simptomelor a avut loc în termen de 5 zile de la înrolare. La intrarea în studiu, pacienților nu li se administra oxigen suplimentar și prezentau cel puțin unul dintre factorii de risc enumerați în protocol pentru progresia către forma severă COVID-19 (vârsta de 60 ani sau mai mult, diabet zaharat, obezitate [IMC > 30], afecțiuni renale cronice, afecțiuni cardiace grave, boală pulmonară obstructivă cronică sau cancer activ). Subiecții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra 800 mg Lagevrio sau placebo, pe cale orală, la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.

La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 44 ani (interval: 18 până la 88 ani); 14% dintre pacienți aveau 60 ani sau mai mult și 3% aveau peste 75 ani; 52% erau bărbați; 52% au fost de rasă caucaziană, 6% de rasă neagră sau afro-americană, 2% asiatici; 58% au fost hispanici sau latini.

La patruzeci și nouă la sută dintre subiecți li s-a administrat Lagevrio sau placebo în decurs de 3 zile de la debutul simptomelor COVID-19. Cei mai frecvenți factori de risc au fost obezitatea (77%), vârsta de

60 ani sau mai mult (14%) și diabetul zaharat (14%). În general, caracteristicile demografice și ale bolii, de la momentul inițial, au fost echilibrate între brațele de tratament.

Tabelul 2 conține rezultatele criteriului final principal de evaluare (procentul de subiecți care au fost spitalizați sau au decedat până în ziua 29 din orice cauză).

Tabelul 2: Rezultate intermediare de eficacitate la adulți nespitalizați cu COVID-19

	Lagevrio (N=385)	Placebo (N=377)	Diferența de risc* (ÎI 95%)	valoarea-p[†]
	n (%)	n (%)		
Spitalizare sau deces indiferent de cauză până în ziua 29[‡]	28 (7,3%)	53 (14,1%)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Spitalizare	28 (7,3%)	52 (13,8%)		
Deces	0 (0%)	8 (2,1%)		
Necunoscut [§]	0 (0%)	1 (0,3%)		

* Diferența de risc a molnupiravir-placebo pe baza metodei Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de momentul apariției simptomelor COVID-19 (≤ 3 zile comparativ cu > 3 [4-5] zile). Reducerea riscului relativ al molnupiravir comparativ cu placebo este de 52% (ÎI 95%: 33%, 80%) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel stratificată în funcție de momentul apariției simptomelor COVID-19 (≤ 3 zile comparativ cu > 3 [4-5] zile).

[†] valoarea-p unilaterală.

[‡] Definit ca ≥ 24 ore de îngrijire într-un spital sau într-o unitate pentru îngrijiri acute (de exemplu, unitatea de primiri urgențe).

[§] În analiza eficacității, subiecții cu statut necunoscut în ziua 29 sunt luați în considerare ca fiind spitalizați sau decedați indiferent de cauză.

Notă: Toți subiecții care au decedat până în ziua 29 au fost internați înainte de deces.

Rezultatele privind eficacitatea au fost consecvente între subgrupuri, incluzând vârsta (> 60 ani), afecțiunile medicale cu risc (de exemplu, obezitate, diabet zaharat) și variantele SARS-CoV-2.

În cadrul subgrupului de subiecți pozitivi pentru anticorpi SARS-CoV-2 la momentul inițial (aproximativ 18%; indicând infecție curentă sau anterioară), nu a existat nicio diferență pentru criteriului final principal de evaluare între grupul la care s-a administrat molnupiravir și cel la care s-a administrat placebo.

7. CONDIȚIILE PENTRU MONITORIZAREA SIGURANȚEI

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Pentru informații despre raportarea reacțiilor adverse, vezi pct. 6.