

Allegato 1 alla Determina AIFA 1644/2021 che definisce le modalità e le condizioni di impiego del medicinale Lagevrio (molnupiravir)

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lagevrio 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di molnupiravir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide opache di colore arancione svedese (bruno rossastro) con logo dell'azienda e "82" impressi con inchiostro bianco. Ciascuna capsula misura circa 21,7 mm di lunghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lagevrio è indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19. Vedere paragrafo 6.

Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di COVID-19 e deve presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **Posologia**

La dose raccomandata di Lagevrio è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Lagevrio deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

- **Popolazioni speciali**

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lagevrio nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 4.4.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 4.4.

- **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Lagevrio 200 mg capsule può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere informati di ingerire le capsule intere e di non aprire, rompere o frantumare la capsula.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale ed epatica

I pazienti con compromissione renale severa sono stati esclusi dagli studi clinici. Vi è un'esperienza limitata sull'uso di molnupiravir in soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione clinica con molnupiravir. Sulla base della disponibilità limitata di dati *in vitro*, durante la somministrazione di molnupiravir 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni, non sono stati identificati rischi sostanziali di interazioni farmacologiche clinicamente importanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

- **Contracezione negli uomini e nelle donne**

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

Gli uomini, partner di una donna potenzialmente fertile, devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

- **Gravidanza**

Non vi sono dati relativi all'uso di Lagevrio in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

La somministrazione orale di molnupiravir a ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato letalità embriofetale e teratogenesi a esposizione di N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC) 7,5 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, e ridotta crescita fetale a esposizione di NHC $\geq 2,9$ volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

La somministrazione orale di molnupiravir a coniglie gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato riduzione del peso corporeo del feto a esposizione di NHC 18 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

Il margine di sicurezza alla dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) per esposizione a NHC è, in ratti e conigli, rispettivamente 0,8 volte e 6,5 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. Sebbene sia stata osservata tossicità materna sia nei ratti che nei conigli a tutti i livelli di dose per i quali si è verificata tossicità nello sviluppo, non si può escludere un effetto correlato a molnupiravir.

Lagevrio non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le pazienti in età fertile devono essere informate di eseguire un test di gravidanza che escluda lo stato di gravidanza prima di assumere il farmaco.

- **Allattamento**

Non è noto se Lagevrio o uno qualsiasi dei componenti di Lagevrio siano presenti nel latte materno, alterino la produzione di latte materno o abbiano effetti sul bambino allattato con latte materno. Non sono stati condotti studi sull'allattamento animale con molnupiravir.

In base alle potenziali reazioni avverse causate da Lagevrio sul bambino allattato con latte materno, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento e per 4 giorni dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

- **Fertilità**

Non vi sono dati sull'uomo relativi all'effetto di molnupiravir sulla fertilità. Non ci sono stati effetti sulla fertilità femminile o maschile nei ratti a esposizione a NHC circa 2 e 6 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, rispettivamente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Devono essere considerati lo stato clinico del paziente e il profilo degli effetti indesiderati di molnupiravir quando si valuta la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedano capacità di giudizio, motorie o cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate durante il trattamento con 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni e nei 14 giorni successivi all'ultima dose sono state diarrea (3%), nausea (2%), capogiro (1%) e cefalea (1%), tutte di Grado 1 (lieve) o Grado 2 (moderato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	

Comune	capogiro, cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	diarrea, nausea
Non comune	Vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune	eruzione cutanea, orticaria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza nell'uomo di sovradosaggio con Lagevrio. Il trattamento del sovradosaggio con Lagevrio deve consistere in misure generali di supporto compreso il monitoraggio dello stato clinico del paziente. Non si prevede che l'emodialisi determini un'eliminazione efficace di NHC.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Meccanismo d'azione

Molnupiravir è un profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC). NHC si distribuisce nelle cellule, dove viene fosforilato per formare il ribonucleoside trifosfato (*N-hydroxycytidine triphosphate*, NHC-TP) farmacologicamente attivo. L'incorporazione di NHC-TP nell'RNA virale da parte dell'RNA polimerasi virale provoca un accumulo di errori nel genoma virale che determina l'inibizione della replicazione. Questo meccanismo d'azione è noto come catastrofe dell'errore virale.

Attività antivirale

NHC era attiva contro SARS-CoV-2 in saggi con colture cellulari con concentrazioni efficaci al 50% (EC₅₀) comprese tra 0,67 e 2,66 µM nelle cellule A-549 e tra 0,32 e 2,03 µM nelle cellule Vero E6. NHC presentava un'attività simile contro le varianti di SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alfa), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) con valori di EC₅₀ rispettivamente pari a 1,59, 1,77, 1,32 e 1,68 µM.

Resistenza

Non sono stati completati studi per valutare la resistenza a NHC con SARS-CoV-2 in coltura cellulare e in studi clinici. Studi *in vitro* di selezione di resistenza con altri coronavirus (*Murine Hepatitis Virus* e MERS-CoV) hanno mostrato una bassa probabilità di sviluppo di resistenza a NHC. In seguito a 30 passaggi nella coltura cellulare è stata osservata una diminuzione di sole 2 volte della suscettibilità e non sono state individuate sostituzioni di amminoacidi associate a resistenza a NHC. NHC ha mantenuto l'attività *in vitro* contro il SARS-CoV-2 e il virus ricombinante dell'epatite del topo con sostituzioni della polimerasi (ad es., F480L, V557L e E802D) associate ad una diminuita sensibilità a remdesivir, indicando un'assenza di resistenza crociata.

• Riassunto delle principali proprietà cliniche

Efficacia e sicurezza cliniche

I dati clinici si basano su un'analisi ad interim di dati provenienti da 775 soggetti randomizzati nello studio di Fase 3 MOVE-OUT. MOVE-OUT è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, in pazienti adulti non ospedalizzati con diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio.

I pazienti eleggibili non erano stati vaccinati contro SARS-CoV-2 e avevano manifestato l'insorgenza dei sintomi entro 5 giorni dall'arruolamento. All'inizio dello studio, i pazienti non stavano ricevendo

ossigenoterapia supplementare e presentavano almeno uno dei fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severa elencati nel protocollo (età pari o superiore a 60 anni, diabete, obesità [BMI > 30], malattia renale cronica, malattie cardiache gravi, broncopneumopatia cronica ostruttiva o cancro attivo). I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 800 mg di Lagevrio o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

L'età mediana al basale era di 44 anni (*range*: da 18 a 88 anni); il 14% dei pazienti era di età pari o superiore a 60 anni e il 3% di età superiore a 75 anni; il 52% era di sesso maschile; il 52% erano soggetti bianchi, il 6% neri o afroamericani e il 2% asiatici; il 58% ispanici o latini. Il 49% dei soggetti ha ricevuto Lagevrio o placebo entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19. I fattori di rischio più comuni erano obesità (77%), età pari o superiore a 60 anni (14%) e diabete (14%). Nel complesso, i dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento.

La Tabella 2 mostra i risultati dell'endpoint primario (percentuale di soggetti ospedalizzati o deceduti entro il Giorno 29 per qualsiasi causa).

Tabella 2: Risultati di efficacia *ad interim* in adulti con COVID-19 non ospedalizzati

	Lagevrio (N = 385)	Placebo (N = 377)	Differenza di rischio*	di <i>p-value</i>[†]
	n (%)	n (%)	(IC 95%)	
Ospedalizzazione o decesso per tutte le cause entro il Giorno 29[‡]	28 (7,3%)	53 (14,1%)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Ospedalizzazione	28 (7,3%)	52 (13,8%)		
Decesso	0 (0%)	8 (2,1%)		
Non noto [§]	0 (0%)	1 (0,3%)		

* Differenza di rischio di molnupiravir-placebo sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 (≤ 3 giorni vs. > 3 [4-5] giorni). La riduzione del rischio relativo di molnupiravir rispetto al placebo è del 52% (IC 95%): 33%, 80%) sulla base del metodo di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 (≤ 3 giorni vs. > 3 [4-5] giorni).

[†] *p-value* unilaterale

[‡] Definiti come ≥ 24 ore di terapia intensiva in un ospedale o in una struttura di terapia intensiva (ad es., pronto soccorso).

[§] I soggetti con stato non noto al Giorno 29 sono stati conteggiati come soggetti con esito di ospedalizzazione o decesso per tutte le cause nell'analisi di efficacia.

Nota: tutti i soggetti deceduti entro il Giorno 29 sono stati ospedalizzati prima del decesso.

I risultati di efficacia sono stati coerenti in tutti i sottogruppi che includevano età (> 60 anni), condizioni cliniche a rischio (ad es., obesità, diabete) e varianti di SARS-CoV-2. Nel sottogruppo di soggetti positivi agli anticorpi di SARS-CoV-2 al basale (circa il 18%; che riflette un'infezione in corso o precedente), non vi era alcuna differenza per l'endpoint primario tra i gruppi molnupiravir e placebo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Croscarmellosa sodica
 Idrossipropilcellulosa
 Magnesio stearato
 Cellulosa microcristallina
 Acqua purificata

Involucro della capsula:

Ipromellosa
Biossido di titanio
Ossido di ferro rosso

Inchiostro di stampa:

Idrossido di potassio
Gommalacca
Biossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lagevrio 200 mg capsule rigide è fornito in flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene.

Ogni flacone contiene 40 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

Produttore:

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