

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 28 dicembre 2021

Definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'antivirale «Lagevrio» (molnupiravir). (Determina n. DG/1644/2021). (21A07770)

(GU n.308 del 29-12-2021)

Allegato 1

Informazioni per gli operatori sanitari

- Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Cio' permettera' la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari e' richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalita' di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non e' stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne e' 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» e' 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;

obesita' [(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» e' di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni dodici ore per cinque giorni.

«Lagevrio» deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro cinque 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 dodici ore per cinque giorni, non sono stati identificati rischi sostanziali di interazioni farmacologiche clinicamente importanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione 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 quattro 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 tre 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 embrionofetale 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 diciotto 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 e' raccomandato durante la gravidanza e in donne in eta' fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le pazienti in eta' fertile devono essere informate di eseguire un test di gravidanza che escluda lo stato di gravidanza prima di assumere il farmaco.

Allattamento

Non e' 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 quattro giorni dopo la fine del trattamento con «Lagevrio».

Fertilita'

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

4.7 Effetti sulla capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non ci sono studi per valutare gli effetti sulla capacita' 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 capacita' del paziente di svolgere compiti che richiedano capacita' di giudizio, motorie o cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse piu' comuni segnalate durante il trattamento con 800 mg ogni dodici ore per cinque giorni e nei quattordici 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
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiro, cefalea
Patologie gastrointestinali	
Comune	diarrea, nausea
Non comune	Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	eruzione cutanea, orticaria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale e' importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari e' 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% (EC_{50}) comprese tra 0,67 e 2,66 μ M nelle cellule A-549 e tra 0,32 e 2,03 μ M 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 EC_{50} rispettivamente pari a 1,59, 1,77, 1,32 e 1,68 μ M.

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 settecentosettantacinque 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 cinque 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 dodici ore per cinque 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 tre 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

Parte di provvedimento in formato grafico

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

Diciotto 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 e' 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.