

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è, altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni e integrazioni, che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscano ad indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

#### Art. 4.

##### *Disposizioni finali*

La presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 3 dicembre 2021

*Il direttore generale:* MAGRINI

21A07485

DETERMINA 28 dicembre 2021.

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

#### IL DELEGATO DEL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'articolo 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la nota STDG P 151210 del 24 dicembre 2021, con cui il direttore generale *pro tempore*, dott. Nicola Magrini, ha delegato il dott. Giuseppe Traversa, dirigente di seconda fascia dell'AIFA, ai sensi dell'art. 10, comma 4, decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, a sostituirlo temporaneamente nell'esercizio delle ordinarie funzioni per le giornate del 27 e 28 dicembre 2021;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'articolo 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento» e, in particolare, l'art. 1, comma 4;

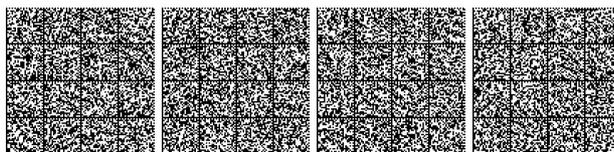
Tenuto conto del parere reso da EMA in data 19 novembre 2021 nell'ambito della procedura ai sensi dell'art. 5(3) del regolamento EC n. 726/2004 recante «*Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to Member States for unauthorised product Lagevrio (molnupiravir) available for use*»;

Visto il decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione farmaci antivirali molnupiravir e paxlovid.», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 13 dicembre 2021, n. 295, con cui è stata autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione del medicinale molnupiravir per il trattamento di COVID-19, privo di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalità e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Considerato il parere della Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 22 dicembre 2021, che ha rilevato che il farmaco «La-



gevirio» (molnupiravir) può essere reso disponibile per il trattamento di pazienti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza (massimo cinque giorni) e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave;

Determina:

Art. 1.

#### *Modalità e condizioni di impiego*

1. L'antivirale molnupiravir (LAGEVRIO), prodotto dall'azienda Merck Sharp & Dohme B.V., è impiegato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.

2. L'antivirale di cui al comma 1 è impiegato nel rispetto delle seguenti modalità:

a) la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare la prescrizione con compilazione del registro di monitoraggio e la distribuzione del farmaco che deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del registro, di cui all'art. 2;

b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate dalle regioni per la somministrazione;

c) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i cinque giorni dall'inizio degli stessi;

d) gli operatori sanitari nella gestione del trattamento tengono conto delle informazioni riportate negli allegati 1 e 2, che costituiscono parte integrante della presente determina.

3. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

Art. 2.

#### *Registro di monitoraggio*

1. È istituito un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio del medicinale «Lagevirio» a base di molnupiravir, di cui all'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021.

2. Ai fini della prescrizione dell'antivirale molnupiravir, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili

e la scheda di *follow-up*, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma web - all'indirizzo <https://servizionline.aifa.gov.it>

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>

3. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: <https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>

Art. 3.

#### *Sistema di farmacovigilanza*

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determina si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

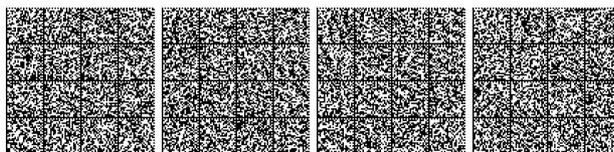
2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre due giorni, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determina, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.

3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

Art. 4.

#### *Oneri a carico dell'azienda*

1. L'azienda è tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 1 e 2 della presente determina.



2. In caso di modifiche delle suddette informazioni, l'azienda ne dà tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.

#### Art. 5.

##### *Consenso informato*

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego del medicinale «Lagevrio» (molnupiravir) è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

#### Art. 6.

##### *Disposizioni finali*

1. La presente determina è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed è altresì pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

Roma, 28 dicembre 2021

*Il delegato:* TRAVERSA

ALLEGATO I

##### 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 m<sup>2</sup>);
- 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 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

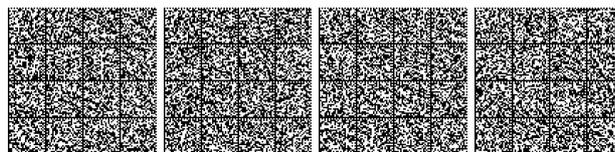
Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento e per almeno quattro giorni dopo la fine del trattamento con «Lagevrio».

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 embrionaria 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 ≥ 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 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 quattro 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 due e sei 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 richiedono 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 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
<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% ( $EC_{50}$ ) comprese tra 0,67 e 2,66  $\mu\text{M}$  nelle cellule A-549 e tra 0,32 e 2,03  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{M}$ .

##### 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



	<b>Lagevrio (N = 385)</b>	<b>Placebo (N = 377)</b>	<b>Differenza rischio*</b>	<b>di p-value<sup>†</sup></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	
<b>Ospedalizzazione o decesso per tutte le cause entro il Giorno 29<sup>‡</sup></b>	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 <sup>§</sup>	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 ( $\leq 3$  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 ( $\leq 3$  giorni vs.  $> 3$  [4-5] giorni).

<sup>†</sup> p-value unilaterale

<sup>‡</sup> Definiti come  $\geq 24$  ore di terapia intensiva in un ospedale o in una struttura di terapia intensiva (ad es., pronto soccorso).

<sup>§</sup> 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

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 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.

ALLEGATO 2

## INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

«Lagevrio» 200 mg capsule rigide

Molnupiravir

— Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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 Ministero della salute del 26 novembre 2021 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 13 dicembre 2021, n. 295.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

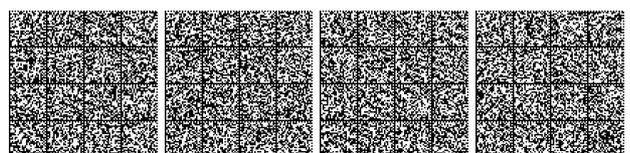
Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è «Lagevrio» e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere «Lagevrio»
3. Come prendere «Lagevrio»
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare «Lagevrio»
6. Contenuto della confezione e altre informazioni



### 1. Cos'è molnupiravir e a cosa serve

«Lagevrio» è un medicinale in fase di studio per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di terapia con ossigeno supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Potrà assumere il farmaco se non è ricoverato in ospedale a causa di COVID-19 e se presenta almeno uno fra i seguenti fattori di rischio:

tumori solidi o del sangue in trattamento;

insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) inferiore a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>);

broncopneumopatia severa;

immunodeficienza primaria o acquisita;

obesità (indice di massa corporea uguale o superiore a 30);

malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia);

diabete mellito non compensato.

### 2. Cosa deve sapere prima di prendere molnupiravir

Non prenda «Lagevrio»

se è allergico a molnupiravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere «Lagevrio».

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di «Lagevrio» in persone di età inferiore a 18 anni non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e molnupiravir

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

«Lagevrio» non è raccomandato durante la gravidanza poiché non è noto se molnupiravir possa nuocere al bambino durante la gravidanza. Prima di assumere questo farmaco, le sarà richiesto di eseguire un test di gravidanza per escludere che Lei sia in stato di gravidanza.

Se Lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con «Lagevrio» e per almeno quattro giorni successivi all'ultima dose di «Lagevrio».

Se Lei è un uomo, partner di una donna potenzialmente fertile, deve 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 successivi all'ultima dose di «Lagevrio».

L'allattamento con latte materno non è raccomandato durante il trattamento con «Lagevrio» e per quattro giorni successivi all'ultima dose di «Lagevrio». Non è noto se molnupiravir sia escreto nel latte materno e sia trasmesso al bambino. Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di allattare con latte materno, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno informi il medico prima di prendere questo medicinale.

Molnupiravir contiene sodio

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

### 3. Come prendere molnupiravir

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve iniziare il trattamento con «Lagevrio» entro cinque giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

Quanto prenderne

La dose raccomandata di «Lagevrio» è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni dodici ore per cinque giorni.

Come prenderlo

Deglutisca la capsula intera (non apra, rompa o frantumi le capsule).

Questo medicinale può essere preso con o senza cibo.

Se prende più «Lagevrio» di quanto deve

Se prende più «Lagevrio» di quanto deve, contatti immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

diarrea;

nausea;

capogiro;

mal di testa;

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

vomito;

eruzione cutanea;

orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite l'Agenzia italiana del farmaco, sito web <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### 5. Come conservare «Lagevrio»

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo «EXP». La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene «Lagevrio»

Il principio attivo è molnupiravir. Ciascuna capsula contiene 200 mg di molnupiravir.

Gli altri componenti sono:

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 e biossido di titanio.

Descrizione dell'aspetto di «Lagevrio» e contenuto della confezione

Molnupiravir 200 mg capsule rigide si presenta sotto forma di capsula opaca 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.

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

Ogni flacone contiene 40 capsule.

Titolare dell'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.

21A07770

