

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lagevrio 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje molnupiravirum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdá, neprůhledná tobolka v barvě švédské oranže velikosti 0 (přibližně 21,7 mm x 7,6 mm) s MSD firemním logem na víčku a s „82“ na těle vytištěnými bílým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lagevrio je indikován k léčbě mírného až středně těžkého koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19) u dospělých s pozitivním diagnostickým testem SARS-COV-2 a kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro rozvoj závažného onemocnění (viz body 4.2 a 5.1 pro informace o dávkování a limitech populace z klinických studií).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Lagevrio je 800 mg (čtyři 200mg tobolky) užívaných perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dní.

Bezpečnost a účinnost molnupiraviru při podávání po dobu delší než 5 dní nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Přípravek Lagevrio se musí začít podávat co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 a během 5 dní po nástupu příznaků (viz bod 5.1).

Vynechaná dávka

Pokud pacient neužije dávku přípravku Lagevrio během 10 hodin od doby, kdy se obvykle užívá, musí ji užít co nejdříve a dál pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Pokud pacient neužije dávku během více než 10 hodin, nesmí opomenutou dávku užít a místo toho musí užít další dávku v obvyklou plánovanou dobu. Pacient nesmí dávku zdvojnásobovat, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší osoby

Na základě věku není úprava dávky přípravku Lagevrio potřebná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky potřebná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lagevrio u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Přípravek Lagevrio 200 mg tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tobolky se polykají celé a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Tobolky se nemají otvírat, drtit ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce skládající se ze čtyř tobolek, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě omezených dostupných údajů nebyly zjištěny žádné lékové interakce. S molnupiravirem nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí. Molnupiravir se před tím, než dosáhne systémové cirkulace, hydrolyzuje na N - hydroxycytidin (NHC). Vstřebávání a metabolizace NHC jsou zprostředkovávány stejnými procesy, které se účastní endogenního metabolismu pyrimidinu. NHC není substrátem hlavních enzymů metabolizujících léčiva nebo transportérů. Na základě *in vitro* studií, ani molnupiravir, ani NHC nejsou inhibitory ani induktory hlavních enzymů metabolizujících léčiva nebo transportérů. Proto se má za to, že potenciál molnupiraviru nebo NHC k interakcím se současně podávaným léčivem není pravděpodobný.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ohledně používání přípravku Lagevrio u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Lagevrio se během těhotenství nedoporučuje. Ženy v plodném věku musí po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce přípravku Lagevrio (molnupiravir) používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda jsou přípravek Lagevrio nebo jakákoli složka přípravku Lagevrio přítomny v lidském mléce, zda mají vliv na tvorbu mléka nebo zda mají vliv na kojené dítě. Studie laktace na zvířatech nebyly s molnupiravirem provedeny.

Na základě potenciálu k nežádoucím účinkům přípravku Lagevrio na kojence se během léčby a 4 dny po poslední dávce přípravku Lagevrio kojení nedoporučuje.

Fertilita

U potkanů nebyly při expozicích NHC u samic přibližně dvojnásobně a u samců přibližně šestnásobně přesahujících doporučenou dávku u lidí pozorovány žádné účinky na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V předběžné analýze hodnocení fáze 3 u subjektů s mírným nebo středně těžkým onemocněním COVID-19 léčených molnupiravirem (n=386) byly nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 1 % subjektů) hlášenými během léčby a 14 dní po poslední dávce průjem (3 %), nauzea (2 %), závrať (1 %) a bolest hlavy (1 %), přičemž všechny byly stupně 1 (mírné) nebo stupně 2 (středně závažné).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou níže uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$).

Tabulka 1: tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	závrať, bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	průjem, nauzea
Méně časté	zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	vyrážka, urticaria

[Hlášení podezření na nežádoucí účinky a stížnosti na kvalitu](#)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky a stížnosti na kvalitu, prosím, nahlaste společnosti MSD na telefonní číslo +420277026000 nebo zašlete na adresu dpoc_czechslovak@merck.com. Prosím uveďte identifikační číslo léčebného programu 4482-PLPA-001. Máte-li nějaké dotazy nebo požadujete-li další informace, kontaktujte nás, prosím, na uvedených kontaktech.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky můžete hlásit přímo na SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravku Lagevrio u lidí nejsou žádné zkušenosti. Péče po předávkování přípravkem Lagevrio musí sestávat z obecných podpůrných opatření zahrnujících sledování klinického stavu pacienta. Nepředpokládá se, že by hemodialýza vedla k účinné eliminaci NHC.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: dosud nebyl přidělen.

Mechanismus účinku

Molnupiravir je prolečivo, které se metabolizuje na ribonukleosidový analog N - hydroxycytidin (NHC), který se distribuuje do buněk, kde je fosforylován za vzniku farmakologicky aktivního ribonukleosidtrifosfátu (NHC-TP). NHC-TP působí mechanismem známým jako zahlcení replikačního procesu. Inkorporace NHC-TP do virové RNA virovou RNA polymerázou vede k akumulaci chyb ve virovém genomu, což vede k inhibici replikace.

Antivirová aktivita

NHC byl aktivní ve stanoveních na buněčných kulturách proti SARS-CoV-2 s 50% účinnými koncentracemi (EC_{50}) v rozmezí mezi 0,67 a 2,66 μM v buňkách A-549 a mezi 0,32 a 2,03 μM v buňkách Vero E6. NHC má podobnou aktivitu proti variantám SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alfa), B.1351 (Beta), P.1 (Gama) a B.1.617.2 (Delta) s hodnotami EC_{50} 1,59, 1,77 a 1,32 a 1,68 μM , v uvedeném pořadí. Pokud se NHC testoval proti SARS-CoV-2v kombinaci s abakavirem, emtricitabinem, hydroxychlorochinem, lamivudinem, nelfinavirem, remdesivirem, ribavirinem, sofosbuvirem nebo tenofovirem nebyl na *in vitro* antivirovou aktivitu NHC pozorován žádný vliv.

Farmakodynamické účinky

Vztah mezi NHC a intracelulárním NHC-TP s antivirovou účinností nebyl klinicky hodnocen.

Rezistence

V klinických hodnoceních fáze 2 hodnotících molnupiravir při léčbě COVID-19 nebyly u SARS-CoV-2 zjištěny žádné substituce aminokyselin spojené s rezistencí na NHC. Studie hodnotící selekci rezistence na NHC provedené u SARS-CoV-2 v buněčné kultuře nebyly dokončeny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické údaje jsou založeny na předběžné analýze dat od 775 randomizovaných subjektů hodnocení fáze 3 nazvané MOVE-OUT. Studie MOVE-OUT bylo randomizované, placebem kontrolované dvojitě zaslepené klinické hodnocení hodnotící molnupiravir při léčbě nehospitalizovaných pacientů s mírným nebo středně závažným onemocněním COVID-19, kteří byli ohroženi progresí do závažného onemocnění COVID-19 a/nebo hospitalizací. **Zařazovány byly subjekty ve věku 18 let a starší s jedním nebo více předem definovanými rizikovými faktory progresse onemocnění: 60 let věku nebo starší, diabetes, obezita (BMI >30), chronické onemocnění ledvin, závažná onemocnění srdce, chronická obstrukční plicní nemoc nebo aktivní rakovina. Studie zahrnovala symptomatické subjekty neočkované proti SARS-CoV-2, které měly laboratorně potvrzenou infekci SARS-CoV-2 a nástup příznaků do 5 dnů po zařazení.** Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny léčené 800 mg přípravku Lagevrio nebo placebem perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní.

Na začátku byl u všech randomizovaných subjektů medián věku 44 let (rozmezí: 18 až 88 let); 14 % subjektů bylo ve věku 60 let nebo starších a 3 % bylo starší 75 let; 52 % subjektů byli muži; 52 % byli běloši, 6 % černoši nebo Afroameričané, 2 % Asiaté; 58 % byli Hispánci nebo Latino. Čtyřicet devět procent subjektů dostalo přípravek Lagevrio nebo placebo do 3 dnů od nástupu příznaků COVID-19. Nejčastějšími rizikovými faktory byla obezita (77 %), 60 let věku nebo více (14 %) a diabetes (14 %). Celkově byly výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci mezi léčebnými skupinami dobře vyváženy.

Tabulka 2 uvádí výsledky primárního cíle hodnocení (procento subjektů, které z jakékoli příčiny byly hospitalizovány nebo zemřely do 29. dne). Léčba přípravkem Lagevrio vedla ke snížení rizika

hospitalizace nebo úmrtí o 6,8 procentního bodu (přibližně 50% snížení relativního rizika). Všechny 8 subjektů, které zemřelo do 29. dne, bylo ve skupině léčené placebem a před smrtí bylo hospitalizováno.

Tabulka 2: předběžné výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospělých s COVID-19

	Lagevrio (N=385)	Placebo (N=377)	Rozdíl v riziku* (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
	n (%)	n (%)		
Hospitalizace nebo úmrtí ze všech příčin do 29. dne[†]	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Hospitalizace	28 (7,3 %)	52 (13,8 %)		
Úmrtí	0 (0 %)	8 (2,1 %)		
Není známo [‡]	0 (0 %)	1 (0,3 %)		

* Rozdíl v riziku mezi molnupiravirem a placebem založený na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle doby nástupu příznaků onemocnění COVID-19 (≤ 3 dny vs. > 3 [4-5] dny).

[†] Definováno jako ≥ 24 hodin intenzivní péče v nemocnici nebo na jednotce intenzivní péče (např. pokoj bezodkladné péče).

[‡] Subjekty s neznámým stavem k 29. dni se v analýze účinnosti počítají jako hospitalizace nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Poznámka: všechny subjekty, které zemřely do 29. dne, byly před smrtí hospitalizovány.

Výsledky účinnosti byly u všech podskupin, včetně věku (> 60 let), rizikových zdravotních stavů (např. obezita, diabetes) a variant SARS-CoV-2, konzistentní.

Pediatrická populace

Úřad pro léčivé přípravky udělil odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lagevrio u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (viz bod 4.2 pro informace o použití u dětí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Molnupiravir je 5'-isobutyryátové prolečivo, které se před dosažením systémové cirkulace hydrolyzuje na NHC. Farmakokinetika NHC je u zdravých subjektů a pacientů s COVID-19 podobná.

Farmakokinetika NHC v rovnovážném stavu po podávání 800 mg molnupiraviru každých 12 hodin je uvedena níže v tabulce 3.

Tabulka 3: farmakokinetika NHC po podávání 800 mg přípravku Lagevrio každých 12 hodin

Geometrická střední hodnota NHC (%CV)		
AUC_{0-12hod} (ng×hod/ml)*	C_{max} (ng/ml)[†]	C_{12hod} (ng/ml)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)

%CV: geometrický variační koeficient.
 *Hodnoty byly získány z populační farmakokinetické analýzy.
[†]Hodnoty byly získány ze studie fáze 1 u zdravých subjektů.

Absorpce

Po perorálním podávání 800 mg molnupiraviru dvakrát denně byl medián času do dosažení maximálních plasmatických koncentrací NHC (T_{max}) 1,5 hodiny.

Vliv jídla na perorální absorpci

U zdravých subjektů vedlo podání jedné 200mg dávky molnupiraviru s vysoce tučným jídlem ke 35% snížení C_{max}, AUC nebyla významně ovlivněna.

Distribuce

NHC se neváže na plasmatické proteiny.

Eliminace

Efektivní poločas NHC je přibližně 3,3 hodiny. Frakce dávky vylučovaná jako NHC do moči byla u zdravých účastníků ≤ 3 %.

Další zvláštní populace

Pohlaví, rasa, věk

Populační analýza farmakokinetiky ukázala, že věk, pohlaví, rasa ani etnicita farmakokinetiku NHC významně neovlivňují.

Pediatrickí pacienti

Přípravek Lagevrio nebyl u pediatrických pacientů hodnocen.

Porucha funkce ledvin

Renální clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace NHC. U pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin není úprava dávkování potřebná. V populační analýze farmakokinetiky neměla mírná ani středně závažná porucha funkce ledvin na farmakokinetiku NHC významný vliv.

Farmakokinetika molnupiraviru a NHC u pacientů s eGFR nižším než 30 ml/min ani u pacientů na dialýze nebyla hodnocena (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika molnupiraviru a NHC nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena.

Předklinické údaje ukazují, že se eliminace v játrech jako hlavní cesta eliminace NHC nepředpokládá, proto je nepravděpodobné, že by porucha funkce jater měla na expozici NHC vliv. U pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávkování potřebná (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

U psů byla při dávce ≥ 17 mg/kg/den (expozice 0,4násobku dávky NHC nad doporučenou dávku pro člověka) pozorována reverzibilní, na dávce závislá toxicita zasahující kostní dřeň postihující všechny linie krvetvorných buněk. Mírné poklesy počtů buněk a krevních destiček v periferní krvi byly pozorovány po 7 dnech léčby molnupiravirem progredující do závažnějších hematologických změn po 14 dnech léčby. V jednoměsíční studii toxicity u myši v dávkách až 2 000 mg/kg/den (expozice 19násobku dávky NHC nad doporučenou dávku pro člověka) a ve 3měsíční studii toxicity u potkanů v dávkách až 1 000 mg/kg/den (expozice 9,3násobku dávky NHC nad doporučenou dávku pro člověka u samic a 15násobku u samců) nebyla pozorována ani toxicita na kostní dřeň ani hematologická toxicita.

Ve 3měsíční studii toxicity při dávkách ≥ 500 mg/kg/den (expozice 5,4násobku dávky NHC nad doporučenou dávku pro člověka) byla ve femuru a tibi u rychle rostoucích potkanů pozorována toxicita vůči kostem a chrupavkám, sestávající ze zesílení fyzárních a epifyzárních růstových chrupavek se zeslabením trabekulární kosti. V jednoměsíční studii toxicity u rychle rostoucích potkanů v dávkách až 500 mg/kg/den (expozice 4,2násobku dávky NHC nad doporučenou dávku pro člověka u samic a 7,8násobku u samců), u psů, kterým se 14 dní podávalo až 50 mg/kg/den (expozice 1,6násobku dávky NHC nad doporučenou dávku u člověka), nebo v jednoměsíční studii toxicity u myši s dávkami až 2 000 mg/kg/den (expozice 19násobku dávky NHC nad doporučenou dávku pro člověka) nebyla pozorována žádná toxicita na kost ani chrupavku. V dospělých kostrách nejsou růstové chrupavky přítomny, proto nejsou zjištění týkající se kostí a chrupavek u dospělých lidí relevantní. Klinický význam těchto zjištění pro pediatrické pacienty není znám.

Karcinogeneze

Studie karcinogenity nebyly s molnupiravirem provedeny.

Mutagenéze

Molnupiravir a NHC byly pozitivní v *in vitro* bakteriálním testu reverzní mutace (Amesův test) s metabolickou aktivací i bez ní. Ve dvou různých *in vivo* modelech mutagenity na hlodavcích (stanovení mutagenity Pig-a a stanovení na transgenních hlodavcích Big Blue® (cII Locus)) molnupiravir neindukoval zvýšenou rychlost mutací v porovnání s neléčenými historickými kontrolními zvířaty, a proto není *in vivo* mutagenní. Molnupiravir byl negativní při indukci chromosomálního poškození v *in vitro* mikronukleárním testu (s metabolickou aktivací a bez ní) a v *in vivo* mikronukleárním testu na potkanech. Na základě celkových údajů o genotoxicitě je riziko molnupiraviru ohledně genotoxicity nebo mutagenity v klinickém použití nízké.

Zhoršená plodnost

Pokud byl molnupiravir podáván samicím nebo samcům potkanů při expozicích NHC přibližně dvakrát, respektive šestkrát vyšších, než jsou expozice NHC při doporučené dávce u člověka, nebyly pozorovány žádné účinky na plodnost, pářící výkonnost ani časný embryonální vývoj.

Vývoj

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů byl molnupiravir podáván perorálně březím potkanům v dávkách 0, 100, 250 nebo 500 mg/kg/den od 6. do 17. dne březosti. Molnupiravir byl rovněž podáván perorálně březím potkanům v dávkách až 1000 mg/kg/den od 6. do 17. dne březosti v předběžné studii embryofetálního vývoje. Vývojové toxicity zahrnovaly post-implantační ztráty, malformace oka, ledvin a osově kostry a změny žeber při dávkách 1000 mg/kg/den (expozice 8násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka) a snížené hmotnosti plodů a opožděnou osifikaci při dávce ≥ 500 mg/kg/den (expozice 2,9násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka). Při dávce ≤ 250 mg/kg/den (expozice 0,8násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka) se žádné vývojové toxicity neobjevily. Mateřské toxicity zahrnovaly snížený příjem potravy a úbytek tělesné hmotnosti, což vedlo k časnému úhynu jednotlivých zvířat při dávce 1000 mg/kg/den a ke sníženému přibývání na váze při dávce 500 mg/kg/den.

Ve studii embryofetálního vývoje u králíků byl molnupiravir podáván perorálně březím samicím v dávkách 0, 125, 400 nebo 750 mg/kg/den od 7. do 19. dne březosti. Vývojová toxicita byla omezena na snížené hmotnosti plodů při dávkách 750 mg/kg/den (expozice 18násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka). Při dávkách ≤ 400 mg/kg/den (expozice 7násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka) nebyla žádná vývojová toxicita pozorována. Mateřské toxicity zahrnovaly snížený příjem potravy a nárůst tělesné hmotnosti a abnormální výdej stolice při dávce 750 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Sodná sůl kroskarmelózy (E468)

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Magnesium-stearát (E470b)

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Obal tobolky:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust:

Butylalkohol

Dehydratovaný alkohol

Isopropylalkohol
Hydroxid draselný
Propylenglykol (E1520)
Čištěná voda
Šelak
Silný roztok amoniaku
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem obsahující 40 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
120 Moorgate
Londýn
EC2M 6UR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PLGB 53095/0089

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

N/A