

GUÍA INFORMATIVA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA PARA CÁPSULAS DE LAGEVRIO™ (molnupiravir)

ASPECTOS MÁS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (AUE)

Estos aspectos destacados de la AUE no incluyen toda la información necesaria para utilizar LAGEVRIO según la AUE. Consulte la GUÍA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD de LAGEVRIO.

LAGEVRIO™ (molnupiravir) en cápsulas para administración por vía oral

Fecha autorizada de la AUE original: 23/12/2021

Fecha autorizada de la AUE revisada: 08/2022

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LAGEVRIO DE ACUERDO CON LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

Consultar los detalles en la GUÍA INFORMATIVA COMPLETA.

CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Cuadro de Requisitos Obligatorios: Requisitos revisados relacionados con otras terapias 02/2022
 Autorización de Uso de Emergencia (Sección 1): Actualizaciones respecto a las alternativas disponibles a LAGEVRIO 02/2022
 Advertencias y Precauciones (Secciones 5.2 y 17): Adición de hipersensibilidad que incluye la anafilaxia 02/2022
 Reacciones Adversas (Sección 6.2): Adición de la sección de experiencia posterior a la autorización 02/2022
 Microbiología (Sección 12.4): adición del rebote de ARN viral 08/2022

AUE PARA LAGEVRIO

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE. UU. Ha otorgado una AUE para el uso de emergencia del fármaco no aprobado LAGEVRIO, un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del virus del SARS-CoV-2 mediante la mutagénesis del virus para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada del coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que tienen resultados positivos en la prueba directa del virus del SARS-CoV-2 y alto riesgo de progresión a enfermedad grave de la COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes no tienen acceso a opciones alternativas de tratamiento para la COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA, o dichas opciones no son clínicamente apropiadas. LAGEVRIO no cuenta con la aprobación de la FDA para ningún uso, incluido el tratamiento de la COVID-19. Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, considerar exhaustivamente los riesgos y beneficios demostrados y posibles. (1)

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO (1)

- LAGEVRIO no está autorizado para los siguientes casos:
 - para su uso en pacientes menores de 18 años (5.3).
 - para iniciar el tratamiento en pacientes que necesitan hospitalización debido a la COVID-19. No se observó beneficio del tratamiento con LAGEVRIO en los pacientes cuando se inició el tratamiento después de la hospitalización debido a la COVID-19. (2.1).
 - para su uso durante más de 5 días consecutivos.
 - para la profilaxis antes de la exposición o después de la exposición para la prevención de la COVID-19.

LAGEVRIO solo puede ser prescrito para pacientes individuales por médicos, enfermeras especialistas registradas y asistentes médicos que cuenten con licencia o autorización en virtud de las leyes estatales para prescribir medicamentos de la clase terapéutica a la cual pertenece LAGEVRIO (es decir, antiinfecciosos).

LAGEVRIO está autorizado solo mientras esté vigente la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de LAGEVRIO en virtud de la sección 564(b)(1) de la ley, 21 U.S.C. § 360bbb- 3(b)(1), a menos que la autorización se termine o se revoque antes.

Consulte el recuadro que figura al inicio de la Guía Informativa Completa para conocer los detalles sobre los requisitos obligatorios para la administración de LAGEVRIO de acuerdo con la autorización de uso de emergencia.

Consulte la Guía Informativa Completa para los Profesionales de la salud donde se puede encontrar la justificación para el uso de emergencia de fármacos durante la pandemia por la COVID-19, la información sobre alternativas disponibles y la información adicional sobre la COVID-19.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con alimentos o sin estos. (2.1)
- Se deberá tomar LAGEVRIO tan pronto como sea posible después del diagnóstico de la COVID-19, y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. (2.1)

- Es importante terminar el ciclo de tratamiento completo de 5 días y cumplir con el aislamiento continuado de acuerdo con las recomendaciones de salud pública, a fin de maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. (2.1)
- LAGEVRIO no está autorizado para su uso durante un periodo mayor de 5 días consecutivos, dado que no se ha determinado la seguridad ni la eficacia. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 200 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

No se han determinado contraindicaciones con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de LAGEVRIO autorizado en virtud de esta AUE. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Toxicidad embrionaria-fetal: No se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo. (5.1, 8.1, 8.3)
- Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con LAGEVRIO. En caso de presentarse signos y síntomas de reacción de hipersensibilidad significativas desde un punto de vista clínico o anafilaxia, suspenda inmediatamente el tratamiento con LAGEVRIO (5.2)
- Toxicidad de huesos y cartílagos: LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años debido a que puede afectar el crecimiento de los huesos y cartílagos. (5.3, 8.4, 13.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 1%) son diarrea, náuseas y mareos. (6.1)

Usted o la persona que designe debe informar todos los EVENTOS ADVERSOS SERIOS o ERRORES EN LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO posiblemente relacionados con LAGEVRIO mediante cualquiera de las siguientes opciones: (1) enviar el formulario 3500 de la FDA en línea, (2) descargar este formulario y enviarlo por correo o fax, o (3) ponerse en contacto con la FDA a través del teléfono: 1-800-FDA-1088 para solicitar dicho formulario.

Sírvase también enviar una copia de este formulario a Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU. al 1-800-672-6372 o al Fax 215-616-5677 (6.4)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han identificado interacciones farmacológicas con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de LAGEVRIO autorizado en virtud de esta AUE. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo. Indicar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, mientras dure el tratamiento y durante 4 días después de recibir la última dosis de LAGEVRIO. (8.1, 8.3)
- Lactancia: no se recomienda dar de lactar durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de LAGEVRIO. La paciente que da de lactar puede considerar interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de LAGEVRIO. (8.2)

Consulte la GUÍA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y CUIDADORES.

ÍNDICE*

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LAGEVRIO EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para el uso de emergencia de LAGEVRIO en pacientes adultos

2.2 Ajustes de la dosis para poblaciones específicas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad embrionaria-fetal

5.2 Hipersensibilidad incluida la anafilaxia

5.3 Toxicidad de los huesos y los cartílagos

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

6.2 Experiencia posterior a la autorización

6.4 Información obligatoria de los eventos adversos serios y los errores en la administración del medicamento

6.5 Otros requisitos de reportes

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y varones con potencial reproductor

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y / o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

* No se incluyen las secciones ni subsecciones omitidas de la AUE.

GUÍA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LAGEVRIO EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

A fin de disminuir los riesgos del uso de este producto no aprobado en virtud de la AUE y para optimizar el beneficio potencial de LAGEVRIO, es necesario seguir los siguientes pasos. El uso de LAGEVRIO de acuerdo con esta AUE está limitado a lo siguiente (se deben cumplir todos los requisitos):

1. Tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en pacientes adultos con resultado positivo en la prueba directa del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) que tienen alto riesgo de progresión a la COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes no tienen acceso a opciones de tratamiento alternativas para la COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA, o dichas opciones no son clínicamente apropiadas [*consulte Limitaciones del uso autorizado (1)*].
2. En su calidad de profesional de la salud que prescribe el medicamento, revise la información de la “Guía informativa para pacientes y cuidadores” de forma conjunta con su paciente o cuidador antes de que el paciente reciba LAGEVRIO. Los profesionales de la salud deben entregar al paciente/cuidador una copia impresa o electrónica de la “Guía informativa para pacientes y cuidadores” antes de que el paciente reciba LAGEVRIO, y deben documentar que el paciente/cuidador ha recibido la copia impresa o electrónica de la “Guía informativa para pacientes y cuidadores”.
3. Los profesionales de la salud que prescriben el medicamento deben informar al paciente/cuidador lo siguiente:
 - i. LAGEVRIO es un fármaco no aprobado que está autorizado para su uso en virtud de esta autorización de uso de emergencia.
 - ii. Existen otras opciones terapéuticas actualmente aprobadas o autorizadas para el mismo uso que LAGEVRIO. [*Consulte Autorización de uso de emergencia (1) – Información respecto a las alternativas disponibles para el uso autorizado por la AUE*].
 - iii. Existen beneficios y riesgos si se toma LAGEVRIO según se describe en la “Guía informativa para pacientes y cuidadores.”
 - iv. Merck Sharp & Dohme ha establecido un programa de vigilancia de embarazos.
 - v. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda, mientras dure el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de LAGEVRIO.
 - vi. Los varones con potencial reproductor, sexualmente activos y que tienen parejas femeninas con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y como mínimo durante 3 meses después de la administración de la última dosis.
4. El profesional de la salud que prescribe el medicamento debe determinar si una paciente está embarazada, si existe indicación clínica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
5. De acuerdo con los hallazgos de estudios de reproducción en animales, LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a gestantes. Si se utiliza LAGEVRIO durante el embarazo, los profesionales de la salud que prescriben el medicamento deben comunicar a la paciente los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos posibles del uso de LAGEVRIO durante el embarazo, según se indica en la “Guía informativa para pacientes y cuidadores” [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Toxicología no clínica (13.1)*].
6. Si se toma la decisión de utilizar LAGEVRIO durante el embarazo, el profesional que prescribe el medicamento debe documentar que informó a la paciente sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de LAGEVRIO durante el embarazo, según se señala en la “Guía informativa para pacientes y cuidadores”.
7. El profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que ha informado

[TRADUCCIÓN]

a la gestante sobre el programa de vigilancia de embarazos de Merck Sharp & Dohme disponible a través del: 1-877-888-4231 o pregnancyreporting.msdd.com.

- a Si la gestante acepta participar en el programa de vigilancia de embarazos y permite que el profesional de la salud que prescribe el medicamento comparta información específica de la paciente con Merck Sharp & Dohme, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe proporcionar el nombre de la paciente y la información de contacto a Merck Sharp & Dohme.
8. El profesional de la salud que prescribe el medicamento y/o la persona designada por este tiene la responsabilidad de informar de manera obligatoria sobre todos los errores en la administración del medicamento y los eventos adversos serios potencialmente relacionados con LAGEVRIO dentro de los 7 días calendario a partir del momento en el cual el profesional de la salud tomó conocimiento del evento [*consulte Reacciones adversas (6.4)*].

Para obtener información sobre los estudios clínicos de LAGEVRIO y otras terapias para el tratamiento de la COVID-19, visitar www.clinicaltrials.gov.

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE. UU. ha otorgado la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) para permitir el uso de emergencia del producto no aprobado LAGEVRIO para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos en los siguientes casos:

- pacientes que tienen resultados positivos en la prueba directa del SARS-CoV-2, y
- pacientes que tienen alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Remitirse a la página web del CDC ¹ para obtener más información, y para
- pacientes que no tienen acceso a opciones de tratamiento alternativas para la COVID-19 que están aprobadas o autorizadas por la FDA, o para quienes dichas opciones de tratamiento no son clínicamente apropiadas.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- LAGEVRIO no está autorizado para iniciar el tratamiento de pacientes hospitalizados debido a la COVID-19². No se ha observado beneficio del tratamiento con LAGEVRIO en los pacientes que iniciaron el tratamiento después de su hospitalización debido a la COVID-19 [*consulte Posología y administración (2.1)*].
- LAGEVRIO no está autorizado para su uso durante un periodo mayor de 5 días consecutivos.
- LAGEVRIO no está autorizado para la profilaxis antes de la exposición o después de la exposición para la prevención de la COVID-19.

LAGEVRIO únicamente puede ser prescrito para pacientes individuales por médicos, enfermeras especialistas registradas y asistentes médicos que cuenten con licencia o autorización en virtud de las leyes estatales para prescribir medicamentos de la clase terapéutica a la cual pertenece LAGEVRIO (es decir, antiinfecciosos).

LAGEVRIO no está aprobado para ningún uso, incluido su uso para el tratamiento de la COVID-19.

Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, considerar exhaustivamente los riesgos y beneficios demostrados y potenciales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Toxicología no clínica (13.1)*].

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Los profesionales de la salud deben considerar la relación beneficio-riesgo para cada caso.

² Si un paciente necesita hospitalización después de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, el paciente puede completar el ciclo completo de tratamiento de 5 días según el criterio del profesional de la salud.

[TRADUCCIÓN]

LAGEVRIO está autorizado solo mientras esté vigente la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de LAGEVRIO en virtud de la sección 564(b)(1) de la Ley, 21 U.S.C. § 360bbb- 3(b)(1), a menos que la autorización se termine o se revoque antes.

Justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia por la COVID-19

Actualmente hay un brote de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el SARS-CoV- 2, un nuevo coronavirus. El secretario del HHS ha declarado lo siguiente:

- La emergencia de salud pública relacionada con la COVID-19 ha existido desde el 27 de enero de 2020.
- Existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia por la COVID-19 (declaración del 27 de marzo de 2020).

Una AUE es una autorización de la FDA para el uso de emergencia de un producto no aprobado o el uso no aprobado de un producto aprobado (es decir, fármaco, producto biológico o dispositivo) en EE. UU. en ciertas circunstancias que incluyen, sin sentido limitativo, cuando el secretario del HHS declara que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y la seguridad de los ciudadanos de EE. UU. que viven en el extranjero, y que comprende un agente(s) biológico(s) o una enfermedad o afección que se puede atribuir a dicho(s) agente(s). Los criterios para otorgar una AUE incluyen los siguientes:

- El(los) agente(s) biológico(s) puede(n) causar una enfermedad o afección grave o posiblemente mortal;
- Con base en toda la evidencia científica disponible (incluidos los datos de ensayos clínicos apropiados y bien controlados, si estuvieran disponibles), es razonable creer lo siguiente:
 - el producto puede ser eficaz en el diagnóstico, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o afección grave o posiblemente mortal; y
 - los beneficios demostrados y posibles del producto (cuando se utiliza para diagnosticar, prevenir o tratar dicha enfermedad o afección) son mayores que los riesgos demostrados y posibles del producto, teniendo en consideración la amenaza principal del(de los) agente(s) biológico(s);
- No existe alternativa apropiada, aprobada y disponible para el producto respecto al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de la enfermedad o afección grave o posiblemente mortal.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES APROBADAS

Veklury (remdesivir) está aprobado por la FDA para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y pacientes pediátricos (28 días de edad como mínimo y que pesan al menos 3 kg) con resultados positivos de prueba de infección viral directa del SARS-CoV-2, que no están hospitalizados y tienen COVID-19 leve a moderada, y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Veklury se administra por vía intravenosa durante un tratamiento total de 3 días.

Aunque Veklury es un tratamiento alternativo aprobado para la COVID-19 de leve a moderada en adultos con resultados positivos de prueba de infección viral directa del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, la FDA no considera que Veklury sea una alternativa adecuada a LAGEVRIO para este uso autorizado debido a que no puede ser factible o práctico para ciertos pacientes (p. ej. requiere una duración de tratamiento de 3 días).

[TRADUCCIÓN]

Existen otras opciones terapéuticas actualmente autorizadas para el mismo uso que LAGEVRIO. Para obtener información adicional sobre todos los productos autorizados para el tratamiento o la prevención de la COVID-19, consulte <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policyframework/emergency-use-authorization>.

Para obtener información sobre los estudios clínicos de LAGEVRIO y otras terapias de tratamiento de la COVID-19, consulte www.clinicaltrials.gov.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para el uso de emergencia de LAGEVRIO en pacientes adultos

La posología en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) que se administran por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con alimentos o sin estos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Se debe tomar LAGEVRIO tan pronto como sea posible después de diagnosticar la COVID-19, y dentro de los 5 días desde el inicio de los síntomas [*consulte Autorización de uso de emergencia (1) y Estudios clínicos (14)*].

Es importante terminar el ciclo de tratamiento completo de 5 días y cumplir con el aislamiento continuado de acuerdo con las recomendaciones de salud pública, a fin de maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [*consulte Información de asesoría para el paciente (17)*].

LAGEVRIO no está autorizado para su uso durante un periodo mayor de 5 días consecutivos debido a que no se ha determinado la seguridad ni la eficacia.

Si el paciente omite una dosis de LAGEVRIO dentro de las 10 horas del tiempo en el que se toma habitualmente, el paciente debe tomar el medicamento tan pronto como sea posible y reanudar el cronograma normal de administración de la dosis. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y debe tomar la dosis siguiente en el momento programado. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.

Si un paciente necesita hospitalización después de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, puede terminar el ciclo de tratamiento completo de 5 días a criterio del profesional de la salud.

2.2 Ajustes de la dosis para poblaciones específicas

No se recomienda ajustar la dosis por insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes geriátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6, 8.7)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: de 200 mg, de color naranja Suecia, opacas y tamaño 0. Las cápsulas tienen el logotipo corporativo y "82" impresos en tinta blanca.

4 CONTRAINDICACIONES

No se han establecido contraindicaciones con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de LAGEVRIO autorizado en virtud de esta AUE.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Existen datos clínicos limitados disponibles para LAGEVRIO. Pueden ocurrir eventos adversos graves y no esperados que no se han informado previamente con el uso de LAGEVRIO.

5.1 Toxicidad embrionaria-fetal

De acuerdo con los hallazgos de estudios de reproducción realizados en animales, LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a gestantes. No existen datos

humanos disponibles sobre el uso de LAGEVRIO en gestantes para evaluar el riesgo de defectos de nacimiento mayores, abortos espontáneos o desenlaces adversos maternos o fetales; por lo tanto, no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo. Si se considera tratar a una gestante con LAGEVRIO, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe comunicar a la gestante sobre los beneficios demostrados y posibles, así como sobre los riesgos potenciales del uso de LAGEVRIO durante el embarazo. LAGEVRIO está autorizado para ser prescrito a una gestante únicamente después de que el profesional de la salud haya determinado que los beneficios son mayores que los riesgos para dicha paciente en particular. Si se toma la decisión de usar LAGEVRIO durante el embarazo, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que se comunicó a la gestante en particular sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de LAGEVRIO durante el embarazo.

Informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas sobre el riesgo posible para el feto e indicarles que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, mientras dure el tratamiento con LAGEVRIO y durante 4 días después de la administración de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3 y Toxicología no clínica (13.1)*].

Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, determinar si la paciente está embarazada, si existe indicación clínica. No se necesita confirmar el embarazo en las pacientes que fueron sometidas a esterilización permanente, pacientes que actualmente utilizan un sistema intrauterino o implante anticonceptivo o en las pacientes que no tienen posibilidad de quedar embarazadas. En todas las demás pacientes, determinar si están embarazadas con base en el primer día del último período menstrual en aquellas que tienen ciclos menstruales regulares, si utilizan un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante o han tenido una prueba de embarazo negativa. Se recomienda hacer una prueba de embarazo si la paciente tiene ciclos menstruales irregulares, si no está segura del primer día del último período menstrual o si no utiliza un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante [*consulte el recuadro*].

5.2 Hipersensibilidad incluida la anafilaxia

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con LAGEVRIO. En caso de presentarse signos y síntomas de reacción de hipersensibilidad significativas desde un punto de vista clínico o anafilaxia, suspenda inmediatamente el tratamiento con LAGEVRIO e inicie la toma de medicamentos apropiados y/o la atención de apoyo.

5.3 Toxicidad de los huesos y los cartílagos

LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años debido a que puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos. Se observó toxicidad de los huesos y los cartílagos en ratas después de la administración de dosis repetidas [*consulte Toxicidad no clínica (13.2)*]. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de LAGEVRIO en pacientes pediátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de LAGEVRIO justificativo de la AUE. Las tasas de las reacciones adversas que se observaron en estos ensayos clínicos no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica. Los eventos adversos adicionales asociados con LAGEVRIO pueden ser evidentes con el uso más extendido.

[TRADUCCIÓN]

En general, más de 900 participantes han sido expuestos a LAGEVRIO 800 mg dos veces al día en ensayos clínicos. La determinación de la seguridad de LAGEVRIO se basa principalmente en el análisis de los participantes que recibieron seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 realizado en participantes no hospitalizados que tenían COVID-19 (MOVE-OUT) [consulte Estudios clínicos (14)].

Se evaluó la seguridad de LAGEVRIO con base en el análisis de un ensayo doble ciego de Fase 3 (MOVE-OUT) en el cual se aleatorizó a 1,411 participantes no hospitalizados que tenían COVID-19, quienes recibieron tratamiento con LAGEVRIO (N=710) o placebo (N=701) hasta por 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos que se informaron mientras los participantes recibían el tratamiento del estudio, o dentro de los 14 días luego de terminar/descontinuar el tratamiento del estudio.

La discontinuación del tratamiento del estudio debido a un evento adverso ocurrió en 1% de los participantes que recibieron LAGEVRIO y 3% de los participantes que recibieron placebo. Ocurrieron eventos adversos serios en 7% de los participantes que recibieron LAGEVRIO y 10% de los participantes que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos serios estuvieron relacionados con la COVID-19. Los eventos adversos que causaron la muerte ocurrieron en 2 (<1%) participantes que recibieron LAGEVRIO y 12 (2%) de los participantes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento de LAGEVRIO en el estudio MOVE-OUT se presentan en el Cuadro 1, todos los cuales fueron de Grado 1 (leve) o Grado 2 (moderado).

Cuadro 1: Reacciones adversas que ocurrieron en un número mayor o igual a 1% de los participantes que recibieron LAGEVRIO en el estudio MOVE-OUT*

	LAGEVRIO N=710	Placebo N=701
Diarrea	2%	2%
Náuseas	1%	1%
Mareos	1%	1%

* Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos atribuidos al tratamiento del estudio a criterio del investigador.

Anomalías de laboratorio

Ocurrieron anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 3 y 4 en los parámetros de bioquímica (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematología (hemoglobina, plaquetas y leucocitos), en todos los casos en una tasa menor o igual a 2% y ocurrieron en una tasa similar en los grupos en el estudio MOVE-OUT.

6.2 Experiencia posterior a la autorización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de LAGEVRIO. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico

hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

eritema, erupción cutánea, urticaria.

6.4 Información obligatoria de los eventos adversos serios y los errores en la administración del medicamento

El profesional de la salud que prescribe el medicamento y/o la persona designada es/son responsable(s) de informar de manera obligatoria todos los eventos adversos serios* y los errores en la administración del medicamento potencialmente relacionados con LAGEVRIO dentro de los 7 días calendario a partir del momento en el cual el profesional de la salud toma conocimiento del evento, utilizando el formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo tener acceso a dicho formulario, véase a continuación). La FDA requiere que dichos informes, utilizando el formulario 3500 de la FDA, incluyan lo siguiente:

- Información demográfica del paciente y características en la basal (por ejemplo, identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, género, peso, grupo étnico y raza).
- La declaración "Uso de LAGEVRIO para la COVID-19 en virtud de la Autorización de uso de emergencia (AUE)" bajo el encabezado "**Describir el evento, problema o uso del producto / error en la administración del medicamento**".
- Información sobre el evento adverso serio o el error en la administración del medicamento (por ejemplo, signos y síntomas, datos de la prueba/laboratorio, complicaciones, momento del inicio de la administración del fármaco en relación con la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos necesarios para mitigar el evento, evidencia de mejora/desaparición del evento después de suspender o disminuir la dosis, evidencia de reaparición del evento después de la reintroducción, desenlaces clínicos).
- Afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información sobre el producto (por ejemplo, posología, vía de administración, Nro. de NDC).

Enviar los informes de eventos adversos y errores en la administración del medicamento utilizando el formulario 3500 a FDA MedWatch mediante una de las siguientes opciones:

- Llenar y enviar el informe en línea a través de: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Llenar y enviar un formulario 3500 de la FDA con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y devolverlo mediante:
 - correo a: MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
 - fax al: 1-800-FDA-0178, o
- Llamar al: 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de información

Además, sírvase enviar una copia de todos los formularios de FDA MedWatch a: Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU.

Fax: 215-616-5677

Correo electrónico: dpoc.usa@msd.com

El profesional de la salud que prescribe el medicamento y/o el designado por éste es/son responsable(s) de las respuestas obligatorias a las solicitudes de la FDA respecto a información sobre eventos adversos y errores en la administración del medicamento después de recibir LAGEVRIO.

*Los eventos adversos serios se definen de la siguiente manera:

- Muerte;
- Un evento adverso potencialmente mortal;
- Hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente;
- Una incapacidad persistente o significativa o trastorno considerable en la capacidad de realizar las funciones cotidianas normales;

[TRADUCCIÓN]

- Una anomalía congénita/defecto de nacimiento;
- Otro evento médico importante, que puede requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento que amenaza la vida, hospitalización, discapacidad o anomalía congénita.

6.5 Otros requisitos de informes

Los centros y profesionales de la salud reportarán la información terapéutica y los datos de utilización según las indicaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han identificado interacciones farmacológicas con base en los datos limitados disponibles sobre el uso de emergencia de LAGEVRIO autorizado en virtud de esta AUE. No se han realizado ensayos clínicos de interacción farmacológica de LAGEVRIO con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 leve a moderada [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Programa de vigilancia de embarazos

Existe un programa de vigilancia de embarazos para monitorear los desenlaces de los embarazos en las pacientes expuestas a LAGEVRIO durante el embarazo. El profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que informó a la gestante sobre el programa de vigilancia de embarazos de Merck Sharp & Dohme disponible a través del: 1-877-888-4231 o pregnancyreporting.msd.com. Si la gestante en particular acepta participar en el programa de vigilancia de embarazos y permite que el profesional de la salud que prescribe el medicamento comparta información específica de la paciente con Merck Sharp & Dohme, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe proporcionar el nombre de la paciente y la información de contacto a Merck Sharp & Dohme.

Las gestantes expuestas a LAGEVRIO también pueden informar sobre la exposición poniéndose en contacto con Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU. al 1-877-888-4231 o pregnancyreporting.msd.com.

Resumen de los riesgos

De acuerdo con los datos obtenidos de estudios realizados en animales, LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a gestantes. No existen datos humanos disponibles sobre el uso de LAGEVRIO en gestantes para evaluar el riesgo de defectos de nacimiento mayores, abortos espontáneos o desenlaces adversos maternos o fetales; por lo tanto, no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo [*consulte el recuadro y Advertencias y precauciones (5.1)*]. En un estudio de reproducción de animales, la administración oral de molnupiravir a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis causó letalidad embrionaria y fetal y teratogenicidad con exposiciones que eran 8 veces la exposición a NHC (N4-hidroxicitidina) en humanos con la dosis humana recomendada (DHR) y disminuyó el crecimiento fetal con ≥ 3 veces la exposición humana a NHC con la DHR. La administración oral de molnupiravir a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis produjo disminución en el peso corporal del feto con 18 veces la exposición humana a NHC con la DHR (*consulte Datos*). Si se considera administrar LAGEVRIO a una gestante en particular, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe comunicar a dicha gestante sobre los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de LAGEVRIO durante el embarazo. LAGEVRIO solo se puede prescribir a una gestante en particular después de que el profesional de la salud que prescribe el medicamento haya determinado que los beneficios serían mayores que los riesgos para dicha paciente. Si se toma la decisión de utilizar LAGEVRIO durante el embarazo, el profesional de la salud que prescribe el medicamento debe documentar que se comunicó a la gestante en particular sobre

[TRADUCCIÓN]

los beneficios demostrados y posibles, así como los riesgos potenciales del uso de LAGEVRIO durante el embarazo [*consulte el recuadro*]. Existen riesgos maternos y fetales asociados con la COVID-19 no tratada en el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida y otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado con la enfermedad

La COVID-19 en el embarazo está asociada con resultados adversos maternos y fetales, incluida la preeclampsia, la eclampsia, el parto prematuro, la ruptura prematura de las membranas, la enfermedad tromboembólica venosa y la muerte fetal.

Datos

Datos de animales

En un estudio del desarrollo embrionario-fetal (DEF) realizado en ratas, se administró molnupiravir por vía oral a ratas preñadas con dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (DG) 6 a 17. Molnupiravir también se administró por vía oral a ratas preñadas con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día desde el DG 6 al 17 en un estudio de DEF preliminar. Las toxicidades en el desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón y el esqueleto axial, y variaciones en las costillas con dosis de 1,000 mg/kg/día (8 veces la exposición humana a NHC con la DHR) y disminución en el peso corporal del feto y retraso en la osificación con dosis ≥ 500 mg/kg/día (3 veces la exposición humana a NHC con la DHR). No hubo toxicidades en el desarrollo con dosis de ≤ 250 mg/kg/día (menos que la exposición humana a NHC con la DHR). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y pérdida del peso corporal, que hicieron que se sacrificara anticipadamente 2 de 16 animales que recibieron dosis de 1,000 mg/kg/día, y disminución del aumento del peso corporal con dosis de 500 mg/kg/día.

En un estudio del DEF realizado en conejos, molnupiravir se administró por vía oral a conejas preñadas con dosis de 0, 125, 400 o 750 mg/kg/día desde el DG 7 a 19. La toxicidad del desarrollo se limitó a la disminución en el peso corporal del feto con dosis de 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones humanas a NHC con la DHR). No hubo toxicidad del desarrollo con dosis de ≤ 400 mg/kg/día (7 veces las exposiciones humanas a NHC con la DHR). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y en la ganancia del peso corporal, y anomalía en la producción fecal con dosis de 750 mg/kg/día.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal, molnupiravir se administró por vía oral a ratas hembras con dosis de hasta 500 mg/kg/día (similar a la exposición humana a NHC con la DHR) desde el DG6 hasta el día de lactancia 20. No se observaron efectos en la camada.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de molnupiravir o sus metabolitos en la leche humana. Se detectó NHC en el plasma de las crías lactantes de las ratas que daban de lactar que recibían molnupiravir (*consulte Datos*). No se sabe si molnupiravir tiene efectos en los bebés alimentados con leche materna o efectos en la producción de la leche.

Con base en el potencial de reacciones adversas en los lactantes por la administración de LAGEVRIO, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con LAGEVRIO y durante 4 días después de la administración de la dosis final. La paciente que da de lactar puede considerar interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la administración de la última dosis de LAGEVRIO [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)*].

Datos

Cuando molnupiravir se administró a ratas que daban de lactar con dosis de ≥ 250 mg/kg/día en el estudio del desarrollo prenatal y posnatal, se detectó NHC en el plasma de las crías lactantes.

8.3 Mujeres y varones con potencial reproductor

Con base en los estudios realizados en animales, LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a las gestantes.

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, se debe determinar si la paciente está embarazada, si existe indicación clínica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Métodos anticonceptivos

Mujeres

Indicar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda mientras dure el tratamiento y durante 4 días después de la administración de la última dosis de LAGEVRIO [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Varones

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han culminado los estudios no clínicos para determinar completamente el potencial que tiene LAGEVRIO para afectar a la descendencia de los varones que reciben tratamiento. Indicar a los pacientes sexualmente activos que tienen parejas con posibilidad de quedar embarazadas que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante mientras dure el tratamiento y durante como mínimo 3 meses después de la administración de la última dosis de LAGEVRIO.

Se desconoce el riesgo existente pasados los tres meses después de la administración de la última dosis de LAGEVRIO. Se encuentran en curso estudios para determinar el riesgo después de los tres meses.

Molnupiravir fue no concluyente (ni claramente positivo ni negativo) en una valoración de mutagenicidad *in vivo* de reticulocitos y glóbulos rojos que se utilizaron para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Molnupiravir no fue mutagénico cuando se evaluó en una segunda valoración *in vivo* del hígado (células somáticas) y la médula (células somáticas y células madre) de ratas transgénicas que recibieron molnupiravir durante 28 días. En contraste con las células somáticas, las células reproductoras (óvulos y esperma) pasan la información genética de generación a generación. En un estudio proyectado de células reproductoras testiculares de ratas transgénicas se evaluará el potencial de molnupiravir para afectar a la camada de los machos que recibieron tratamiento [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Se observó toxicidad ósea y cartilaginosa en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses en ratas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de LAGEVRIO en pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Toxicología no clínica (13.2)*].

8.5 Uso geriátrico

En MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y la tolerabilidad entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes que fueron tratados con LAGEVRIO. No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. La PK de NHC fue similar en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para el NHC. La insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la PK de NHC. Si bien no se ha evaluado la PK de NHC en pacientes con eGRF menor de 30 mL / min / 1,73 m² o en diálisis, no se espera que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), por

[TRADUCCIÓN]

sus siglas en inglés) tengan un efecto significativo sobre la exposición al NHC [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una vía principal de eliminación de NHC, por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición a NHC [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

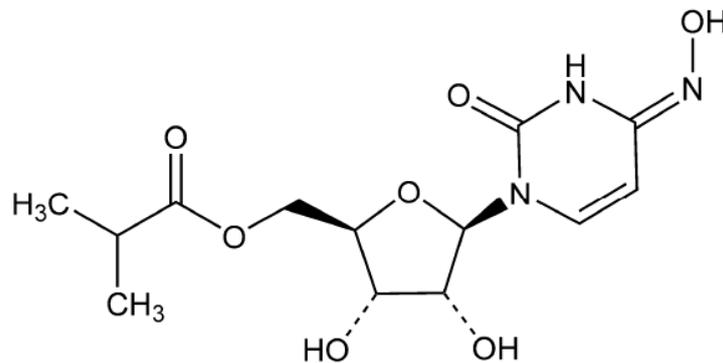
10 SOBREDOSIS

No se cuenta con experiencia en seres humanos de sobredosis con LAGEVRIO. El tratamiento de la sobredosis con LAGEVRIO debe consistir en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo del estado clínico del paciente. No se espera que la hemodiálisis dé como resultado la eliminación efectiva de NHC.

11 DESCRIPCIÓN

Las cápsulas de LAGEVRIO contienen molnupiravir, un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 mediante mutagénesis viral y es el éster 5'-isobutirato del análogo de ribonucleósido N4-hidroxicitidina (NHC, por sus siglas en inglés).

El nombre químico de molnupiravir es {(2R, 3S, 4R, 5R) -3,4-Dihidroxi-5 -[(4Z) -4-(hidroxiimino) -2-oxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H) -il] oxolan-2-il} metil 2-metilpropanoato. Tiene una fórmula empírica de $C_{13}H_{19}N_3O_7$ y su peso molecular es 329,31 g / mol. Su fórmula estructural es:



El molnupiravir es un polvo de color blanco a blanquecino soluble en agua.

Cada cápsula de LAGEVRIO, para uso oral, contiene 200 mg de molnupiravir y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina y agua purificada. La cubierta de la cápsula está hecha de hipromelosa, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. La cápsula está impresa con tinta blanca hecha de alcohol butílico, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, goma laca, solución de amoníaco fuerte y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Se metaboliza al análogo de nucleósido de citidina, NHC, que se distribuye en las células donde el NHC se fosforila para formar el ribonucleósido trifosfato farmacológicamente activo (NHC-TP). La incorporación de NHC-TP (como NHC-monofosfato [NHC-MP]) en el ARN del SARS-CoV-2 por la ARN polimerasa viral (nsp12) da como resultado una acumulación de errores en el genoma viral que conduce a la inhibición de la replicación. El mecanismo de acción (conocido como catástrofe de error viral o mutagénesis letal viral) está respaldado por datos bioquímicos y de cultivos celulares, estudios de infección por SARS-CoV-2 en modelos animales y análisis de secuencias del genoma del SARS-CoV-2 en participantes humanos tratados con LAGEVRIO.

12.2 Farmacodinámica

La relación entre el NHC y el NHC-TP intracelular con la eficacia antiviral no se ha evaluado clínicamente.

12.3 Farmacocinética

El molnupiravir es un profármaco 5'-isobutirato de NHC que se hidroliza durante o después de la absorción. El NHC, el analito circulante primario, es absorbido por las células y anabolizado a NHC-TP. El NHC se elimina por metabolismo a uridina y / o citidina a través de las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de pirimidina. La farmacocinética del NHC se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Farmacocinética de NHC después de la administración oral múltiple de 800 mg de LAGEVRIO cada 12 horas

	NHC media geométrica (%CV)
Farmacocinética en pacientes	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C _{máx} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C _{12hr} (ng/mL)*	31.1 (124)
Farmacocinética en participantes sanos	
AUC _{0-12hr} (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C _{máx} (ng/mL)	2970 (16.8)
C _{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC índice de acumulación	1.09 (11.8)
Absorción	
T _{máx} (hr) [†]	1.50 [1.00 – 2.02]
Efecto de los alimentos	35% reducción en C _{máx} , ningún efecto en AUC
Distribución	
Unión de proteínas en plasma (<i>in vitro</i>)	0%
Volumen de distribución aparente (L)*	142
Eliminación	
t _{1/2} efectiva (hr)	3.3
Depuración aparente (L/hr)*	76.9
Fracción de dosis excretada en orina en el intervalo de tiempo de 0-12 horas	3% (81.6%)
Los valores se obtuvieron de un estudio de Fase 1 de participantes sanos, a menos que se indique de otro modo.	
*Los valores se obtuvieron de un análisis PK de población.	
† Mediana [mín.-máx.]	

Poblaciones específicas

Los resultados del análisis de la PK de población indicaron que la edad, el género, la raza, la etnia o la gravedad de la enfermedad no influyen de manera significativa en la PK de NHC.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado LAGEVRIO en pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia renal

La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para el NHC. En un análisis de PK de población, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la PK del NHC. No se ha evaluado la PK de molnupiravir y NHC en pacientes con eGRF inferior a 30 mL / min / 1,73 m² o que reciben diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha evaluado la PK de molnupiravir y NHC en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática

sea una vía principal de eliminación de NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición al NHC.

Estudios de interacción farmacológica

Los resultados del estudio *in vitro* indicaron que molnupiravir y el NHC no son sustratos de las enzimas CYP ni de los transportadores de P-gp y BCRP humanos. Los resultados del estudio *in vitro* también indicaron que molnupiravir y el NHC no son inhibidores de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 o inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 y BCRP o inductores de CYP1A2, 2B6 y 3A4. No se ha evaluado la interacción entre molnupiravir con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para COVID-19 leve a moderado.

12.4 Microbiología

Actividad antiviral

NHC, el metabolito análogo de nucleósido de molnupiravir, fue activo en valoraciones de cultivo celular contra SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas al 50% (valores de EC₅₀) que oscilan entre 0,67 y 2,66 µM en células A-549 y 0,32 a 2,03 µM en células Vero E6. El NHC tuvo una actividad similar contra las variantes del SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) y Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) y Omicron (B.1.1.529/BA.1 y BA.1.1), con valores de EC₅₀ de 0.95-2.6 µM,. El NHC tuvo actividad antiviral no antagonista con remdesivir contra el SARS-CoV-2 en el cultivo celular.

Resistencia

No se han identificado sustituciones de aminoácidos en el SARS-CoV-2 asociadas con la resistencia al NHC en los ensayos clínicos de Fase 2 que evalúan el LAGEVRIO para el tratamiento de la COVID-19. No se han completado los estudios para evaluar la selección de la resistencia a NHC con SARS-CoV-2 en el cultivo celular. Se han realizado estudios de selección de resistencia con otros coronavirus (MHV y MERS-CoV) y mostraron una baja probabilidad de desarrollo de resistencia a NHC. Después de 30 pases en cultivo celular, solo se observó una disminución de 2 veces en la susceptibilidad y no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al NHC.

En los ensayos clínicos, fue más probable que se detectaran cambios de aminoácidos codificados (sustituciones, deleciones o inserciones) en las secuencias virales en participantes tratados con LAGEVRIO en comparación con el placebo. En un pequeño número de participantes, se produjeron cambios de aminoácidos en la proteína espiga en las posiciones objetivo para los anticuerpos monoclonales y las vacunas. Se desconoce la importancia clínica y para la salud pública de estos cambios.

Resistencia cruzada

El NHC retuvo la actividad en el cultivo celular contra el virus con sustituciones de la polimerasa (nsp 12) (por ejemplo, F480L, V557L y E802D) asociadas con una disminución de la sensibilidad al remdesivir, lo que indica la no evidenciade resistencia cruzada.

Actividad contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

Se ha demostrado la actividad antiviral de molnupiravir en modelos de ratón, hámster y hurón de infección por SARS-CoV-2 cuando la dosis se administró antes o dentro de 1-2 días después de la exposición viral. En hurones infectados con SARS-CoV-2, molnupiravir redujo significativamente los títulos virales del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior e inhibió completamente la propagación viral a los animales en contacto no tratados. En hámsteres sirios infectados con SARS-CoV-2, molnupiravir redujo el ARN viral y los títulos de virus infecciosos en los pulmones de los animales. El análisis histopatológico del tejido pulmonar extraído después de la infección mostró niveles de antígeno viral del SARS-CoV-2 significativamente reducidos y una menor abundancia de lesiones pulmonares en los animales tratados con molnupiravir en comparación con los controles.

Citotoxicidad in vitro

NHC, el metabolito análogo de nucleósido de molnupiravir, presentó una citotoxicidad variable contra diferentes tipos de células de mamíferos con valores de CC₅₀ que oscilan desde 7,5

μM (línea celular CEM linfocitoide humana) hasta $> 100 \mu\text{M}$, en valoraciones de exposición de 3 días. Molnupiravir inhibió la proliferación de células progenitoras de la médula ósea humana con valores de CC_{50} de $24,9 \mu\text{M}$ y $7,7 \mu\text{M}$ para la proliferación de progenitores eritroides y mieloides, respectivamente, en valoraciones de formación de colonias de 14 días.

Rebote de ARN viral

Se observaron incrementos posteriores al tratamiento en los niveles de liberación de ARN del SARS-CoV-2 (es decir, rebote de ARN viral) en muestras nasofaríngeas el día 10, el día 15 y/o el día 29 en un subgrupo de receptores de LAGEVRIO y placebo en el ensayo de fase 3 MOVE-OUT. Aproximadamente, el 1% de los receptores de LAGEVRIO y placebo presentaron evidencia de síntomas recurrentes de COVID-19 que coincidieron con un rebote en los niveles de ARN viral en muestras nasofaríngeas. El rebote del ARN viral posterior al tratamiento no se asoció con el resultado clínico primario de hospitalización o muerte hasta el día 29 después del único ciclo de tratamiento de 5 días con LAGEVRIO.

El rebote del ARN viral posterior al tratamiento tampoco se asoció con la detección del virus infeccioso de cultivo celular en muestras nasofaríngeas tomadas con hisopo.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Está en curso un estudio de carcinogenicidad en ratones con molnupiravir.

Mutagénesis

Molnupiravir y NHC fueron positivos en la valoración de mutación inversa bacteriana *in vitro* (valoración de Ames) con y sin activación metabólica. Molnupiravir se estudió en dos modelos de mutagenicidad en roedores *in vivo*. La valoración de mutagenicidad de Pig-a *in vivo* arrojó resultados equívocos. Molnupiravir fue negativo en la valoración de mutagenicidad en roedores transgénicos Big Blue® (Locus cII) *in vivo*. Molnupiravir resultó negativo para la inducción de daño cromosómico en las valoraciones de micronúcleos *in vitro* (con y sin activación metabólica) y de micronúcleos de rata *in vivo*. Para evaluar los efectos sobre las células germinales, se planifica una valoración de mutagenicidad en células germinales masculinas de roedores transgénicos.

Según la totalidad de los datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento (5 días), molnupiravir presenta un riesgo bajo de genotoxicidad.

Deterioro de la fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento de apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró molnupiravir a ratas hembras o machos con exposiciones a NHC aproximadamente 2 y 6 veces, respectivamente, la exposición a NHC humano en la RHD.

13.2 Toxicología y / o farmacología en animales

En un estudio de toxicidad de 3 meses a $\geq 500 \text{ mg / kg / día}$ (5 veces la exposición humana a NHC en la RHD), se observaron cambios en la toxicidad ósea y cartilaginosa que dieron como resultado una transformación alterada del cartílago de crecimiento en el hueso nuevo en el fémur y la tibia de ratas. No se produjo toxicidad ósea ni en el cartílago en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratas hasta $500 \text{ mg / kg / día}$ (4 y 8 veces la exposición de NHC humana a la RHD en hembras y machos, respectivamente), en perros a los que se les administró una dosis de hasta 50 mg / kg / día durante 14 días (similar a la exposición humana a NHC en la RHD), o en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta $2000 \text{ mg / kg / día}$ (19 veces la exposición al NHC humano a la RHD).

El cartílago de crecimiento no está presente en esqueletos maduros, por lo tanto, los hallazgos de hueso y cartílago no son relevantes para humanos adultos, pero pueden ser relevantes para pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

[TRADUCCIÓN]

Se observó toxicidad reversible de la médula ósea relacionada con la dosis que afecta a todas las líneas celulares hematopoyéticas en perros a ≥ 17 mg / kg / día (menos que la exposición humana a NHC a la RHD). Se observaron disminuciones leves en los recuentos de hematíes periféricos y plaquetas después de 7 días de tratamiento con molnupiravir, progresando a cambios hematológicos más graves después de 14 días de tratamiento. No se observó toxicidad de la médula ósea ni hematológica en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones hasta 2000 mg / kg / día (19 veces la exposición humana a NHC a la RHD) y en un estudio de toxicidad de 3 meses en ratas de hasta 1000 mg / kg / día (9 y 15 veces la exposición humana a NHC a la RHD en mujeres y hombres, respectivamente).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan esta AUE se basan en datos de 1433 participantes aleatorizados en el ensayo de fase 3 MOVE-OUT (NCT04575597). MOVE-OUT es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que estudia LAGEVRIO para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve a moderado que tienen riesgo de progresar a COVID-19 grave y / u hospitalización. Los participantes elegibles tenían 18 años de edad o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: mayores de 60 años, diabetes, obesidad ($IMC \geq 30$), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. El estudio incluyó participantes sintomáticos no vacunados contra el SARS-CoV-2 y que tenían una infección por SARS-CoV-2 confirmada por el laboratorio y la aparición de síntomas dentro de los 5 días posteriores a la aleatorización. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 800 mg de LAGEVRIO o placebo por vía oral dos veces al día durante 5 días.

En la basal, en todos los participantes aleatorizados, la edad media fue de 43 años (rango: 18 a 90); 17% de los participantes tenía más de 60 años y 3% tenía 75 años o más; 49% de los participantes eran hombres; 57% eran blancos, 5% negros o afroamericanos, 3% asiáticos, 50% hispanos o latinos. La mayoría de los participantes fueron enrolados de centros de América Latina (46%) y Europa (33%); 12% se enroló en África, 6% se enroló en América del Norte y 3% se enroló en Asia. El cuarenta y ocho por ciento de los participantes recibieron LAGEVRIO o placebo dentro de los 3 días posteriores a la aparición de los síntomas de COVID-19. Los factores de riesgo más comunes fueron la obesidad (74%), personas mayores de 60 años (17%) y la diabetes (16%). Entre 792 participantes (55% de la población total aleatorizada) con resultados basales disponibles de identificación de variante / clado de SARS-CoV-2, 58% estaba infectado con Delta (Linajes B.1.617.2 y AY), 20% estaba infectado con Mu (B.1.621), 11% estaba infectado con Gamma (P.1) y el resto estaba infectado con otras variantes / clados. En general, las características demográficas y de la enfermedad basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

El Cuadro 3 proporciona los resultados del criterio de valoración primario (el porcentaje de participantes que fue hospitalizado o falleció hasta el Día 29 debido a cualquier causa). Los resultados de eficacia se basan en adultos no vacunados que tenían 18 años o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: mayor de 60 años, diabetes, obesidad ($IMC \geq 30$), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas serias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. Consulte la Figura 1 para ver los resultados de ciertos subgrupos. Estos análisis de subgrupos son considerados exploratorio. Los datos no están disponibles en ciertos subgrupos de participantes que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave según lo definido por los CDC.

Cuadro 3. Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 *

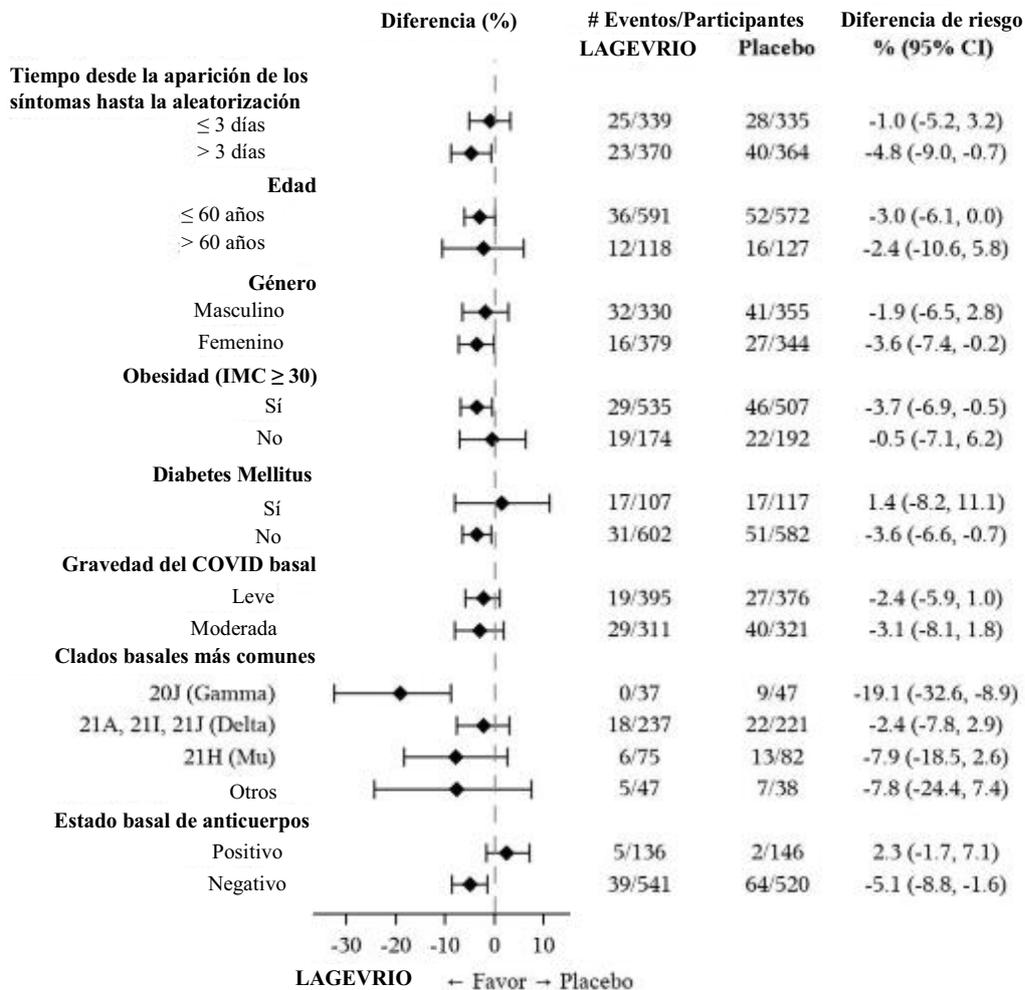
LAGEVRIO (N=709) n (%)	Placebo (N=699) n (%)	Diferencia ajustada de riesgo % (IC del 95%)
Hospitalización por cualquier causa ≥24 horas para el cuidado agudo o muerte hasta el Día 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
Mortalidad por cualquier causa hasta el Día 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	

* La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis provisional planificado de 762 participantes. En el análisis provisional, 7.3% de los pacientes que recibieron LAGEVRIO fueron hospitalizados o murieron hasta el Día 29 (28/385), en comparación con el 14.1% de los pacientes tratados con placebo (53/377). La diferencia de riesgo ajustada fue -6,8% con un IC del 95% de (-11.3%, -2.4%) y valor p bilateral = 0.0024.

La reducción del riesgo relativo ajustado de LAGEVRIO en comparación con el placebo para todos los participantes aleatorizados fue 30% (IC del 95%: 1%, 51%).

Los análisis se ajustan por el factor de estratificación del tiempo de aparición de los síntomas de COVID-19 (≤3 días frente a > 3 [4-5] días).

Figura 1. Resultados de eficacia de subgrupo en adultos no hospitalizados con COVID-19. Todos los participantes aleatorizados



El intervalo de confianza correspondiente se basa en el método de Miettinen & Nurminen. La población de intención de tratamiento modificado es la población de análisis de eficacia. Las muestras de suero basales se evaluaron con la valoración anti-N de Roche Elecsys para probar la presencia de anticuerpos (IgM, IgG e IgA) contra la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2. Los hallazgos de estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios.

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**Presentación**

Las cápsulas de LAGEVRIO se suministran de la siguiente manera:

Contenidos	Descripción	Presentación	NDC
200 mg molnupiravir	Cápsulas naranja Suecia, opacas con logotipo corporativo y "82" impreso con tinta blanca	Frascos de 40 cápsulas	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07

Almacenamiento y manipulación

Almacene las cápsulas de LAGEVRIO a una temperatura de 20° a 25° C (68° a 77°F); se permiten variaciones entre 15° y 30°C (59° a 86°F) [*consulte Temperatura ambiente controlada de la USP*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Como profesional de la salud que realiza la prescripción, debe comunicar al paciente y / o encargado del cuidado, la información consistente con la "HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y ENCARGADOS DEL CUIDADO" y documentar esa información. Se debe proporcionar una copia de esta Hoja informativa al paciente y / o encargado del cuidado antes de recibir LAGEVRIO [*consulte el Recuadro*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una única dosis de LAGEVRIO, suspender el medicamento e informar a su profesional de la salud ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u otras reacciones de la piel, latidos cardíacos rápidos, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que indique angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua, la cara, opresión en la garganta o ronquera) u otros síntomas de una reacción alérgica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Riesgo de toxicidad fetal

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo porque puede causar daño fetal. Aconseje a las personas potencialmente fértiles que informen a su profesional de la salud sobre un embarazo conocido o sospechado [*consulte el Recuadro Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Aconseje a las personas potencialmente fértiles que utilicen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y consistente mientras toman LAGEVRIO y durante 4 días después de la última dosis.

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado estudios no clínicos para evaluar completamente el potencial de LAGEVRIO para afectar a la descendencia de los varones tratados. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas potencialmente fértiles que utilicen un método anticonceptivo confiable de manera constante y correcta mientras toman LAGEVRIO y durante al menos 3 meses después de la última dosis de LAGEVRIO. Se desconoce el riesgo posterior a los 3 meses después de la última dosis de LAGEVRIO. Se están realizando estudios para comprender el riesgo después de tres meses [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Riesgo de toxicidad ósea y cartilaginosa

LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, ya que puede afectar el crecimiento óseo y la formación de cartílago [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Programa de vigilancia del embarazo

Existe un programa de vigilancia del embarazo que monitorea los resultados del embarazo en personas expuestas al LAGEVRIO durante el embarazo. Fomente la participación y asesore a las pacientes sobre cómo pueden inscribirse en el programa de vigilancia del embarazo.

[TRADUCCIÓN]

Aconseje a las pacientes que han tomado LAGEVRIO durante el embarazo que informen sobre su embarazo a Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU. al 1-877-888-4231 o a pregnancyreporting.msd.com [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

No se recomienda dar de lactar mientras se toma LAGEVRIO y durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO. Aconseje a las mujeres que dan de lactar que consideren interrumpir la lactancia y que consideren extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Instrucciones de administración

Informe a los pacientes que deben tomar LAGEVRIO con o sin alimentos. Aconseje a los pacientes que ingieran enteras las cápsulas de LAGEVRIO y que no las abran, rompan ni triturén. Indique a los pacientes que si olvidan una dosis de LAGEVRIO y están dentro de las 10 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar el régimen de dosificación normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

Awise al paciente de la importancia de completar el ciclo de tratamiento completo de 5 días y de continuar el aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación viral y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

Para obtener información adicional, visite: www.molnupiravir.com

Si tiene preguntas, comuníquese al
1-800-672-6372

Fabricado para: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent
Copyright © 2021-2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus filiales.
Todos los derechos reservados.
usfshcp-mk4482-c-2208r005