



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LAGEVRIO®
molnupiravir

APRESENTAÇÕES

LAGEVRIO®

Cápsulas de

- 200 mg de molnupiravir em embalagem com 40 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 200 mg de molnupiravir.

Excipientes: croscarmelose sódica, hiprolose, estearato de magnésio, celulose microcristalina e água purificada. O invólucro da cápsula contém hipromelose, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio. A tinta branca na cápsula contém álcool butílico, álcool desidratado, álcool isopropílico, hidróxido de potássio, propilenoglicol, água purificada, goma-laca, solução forte de amônia e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A Anvisa aprovou a Autorização de Uso Emergencial (AUE) para permitir o uso emergencial do medicamento LAGEVRIO® para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em adultos:

- com teste de detecção viral direto de SARS-CoV-2 (teste molecular ou teste de antígeno aprovado no país) com resultado positivo, e
- com risco de progredir para COVID-19 grave, incluindo risco de hospitalização ou morte. Veja site¹ do Ministério de Saúde para maiores detalhes,
- para aqueles cuja opções alternativas de tratamento de COVID-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas.

LIMITAÇÕES DO USO AUTORIZADO

- O LAGEVRIO® não está autorizado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- O LAGEVRIO® não está autorizado para início de tratamento em pacientes já hospitalizados devido à COVID-19². O benefício do tratamento com LAGEVRIO® não foi observado em indivíduos quando o tratamento foi iniciado após hospitalização devido à COVID-19 (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
- O LAGEVRIO® não está autorizado para uso por mais de 5 dias consecutivos.
- O LAGEVRIO® não está autorizado para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de COVID-19.

A prescrição do LAGEVRIO® deve ser feita pelo médico e o medicamento é de uso individual.

Antes de iniciar o tratamento com LAGEVRIO®, considere cuidadosamente os riscos e benefícios conhecidos e potenciais (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

¹ <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus>. Os profissionais de saúde devem considerar individualmente o risco-benefício para o paciente.

² Se um paciente em uso de LAGEVRIO necessitar de hospitalização, o tratamento completo de 5 dias pode ser concluído a critério do profissional de saúde.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados clínicos que suportam esta AUE são baseados em dados de 1.433 indivíduos randomizados no ensaio MOVE-OUT de fase 3 (NCTT04575597). O MOVE-OUT é um estudo clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que avaliou o LAGEVRIO® para o tratamento de pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada que estão em risco de progredir para COVID-19 grave e / ou hospitalização. Os indivíduos elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais e um ou mais fatores de risco predefinidos para a progressão da doença: mais de 60 anos de idade, diabetes, obesidade (IMC ≥ 30), doença renal crônica, doenças cardíacas graves, doença pulmonar obstrutiva crônica, ou câncer ativo. O estudo incluiu indivíduos sintomáticos não vacinados contra SARS-CoV-2 e que tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente e início dos sintomas dentro de 5 dias antes da randomização. Os indivíduos foram randomizados 1: 1 para receber 800 mg de LAGEVRIO® ou placebo por via oral duas vezes ao dia por 5 dias.

No início do estudo, em todos os indivíduos randomizados, a idade média foi de 43 anos (variação: 18 a 90); 17% dos indivíduos tinham mais de 60 anos de idade e 3% tinham 75 anos ou mais; 49% dos indivíduos eram do sexo masculino; 57% eram brancos, 5% negros ou afro-americanos, 3% asiáticos, 50% hispânicos ou latinos. A maioria dos indivíduos foram inscritos em locais da América Latina (46%) e Europa (33%); 12% foram inscritos na África, 6% foram inscritos na América do Norte e 3% foram inscritos na Ásia. Quarenta e oito por cento dos indivíduos receberam LAGEVRIO® ou placebo dentro de 3 dias do início dos sintomas da COVID-19. Entre os 792 indivíduos (55% da população total randomizada) com resultados de identificação de variante/clado de SARS-CoV-2 de linha de base disponíveis, 58% foram infectados com Delta (linhagens B.1.617.2 e AY), 20% foram infectados com Mu (B .1.621), 11% foram infectados com Gama (P.1), e o restante foi infectado com outras variantes/clado. Os fatores de risco mais comuns foram obesidade (74%), mais de 60 anos de idade (17%) e diabetes (16%). No geral, as características demográficas e da doença de base foram bem equilibradas entre os braços de tratamento.

O desfecho primário foi a porcentagem de participantes que foram hospitalizados e/ou morreram até o dia 29 na população com intenção de tratar modificada (mITT). O desfecho secundário foi o tempo para melhoria ou resolução sustentada e progressão dos sinais/sintomas de COVID-19 (autorrelatados diariamente pelos participantes) até o dia 29 na população mITT.

A **Tabela 1** fornece os resultados do desfecho primário (a porcentagem de indivíduos que foram hospitalizados ou morreram até o dia 29 devido a qualquer causa). Os resultados de eficácia baseiam-se em adultos não vacinados com 18 anos de idade ou mais e com um ou mais fatores de risco pré-definidos para progressão da doença: mais de 60 anos, diabetes, obesidade (IMC ≥ 30), doença renal crônica, doenças cardíacas graves, doença pulmonar obstrutiva crônica ou câncer ativo. Consulte a Figura 1 para os resultados de determinados subgrupos. Essas análises de subgrupos são consideradas exploratórias. Os dados não estão disponíveis em certos subgrupos de indivíduos com alto risco de progressão para COVID-19 grave.

Tabela 1. Resultados de eficácia em adultos não hospitalizados com COVID-19*

LAGEVRIO® (N=709) n (%)	Placebo (N=699) n (%)	Diferença de risco ajustada % (IC 95%)
Hospitalização global ≥ 24 horas para cuidados agudos ou morte até o dia 29[†]		
48 (6,8%)	68 (9,7%)	-3,0% (-5,9%; -0,1%)
Mortalidade global até o dia 29		
1 (0,1%)	9 (1,3%)	

*A determinação da eficácia primária foi baseada em uma análise interina planejada de 762 indivíduos. Na análise interina, 7,3% dos pacientes que receberam LAGEVRIO® foram hospitalizados ou morreram até o dia 29 (28/385), em comparação com 14,1% dos pacientes tratados com placebo (53/377). A diferença de risco ajustada foi de -6,8% com um IC de 95% de (-11,3%, -2,4%) e valor p unilateral = 0,0012.

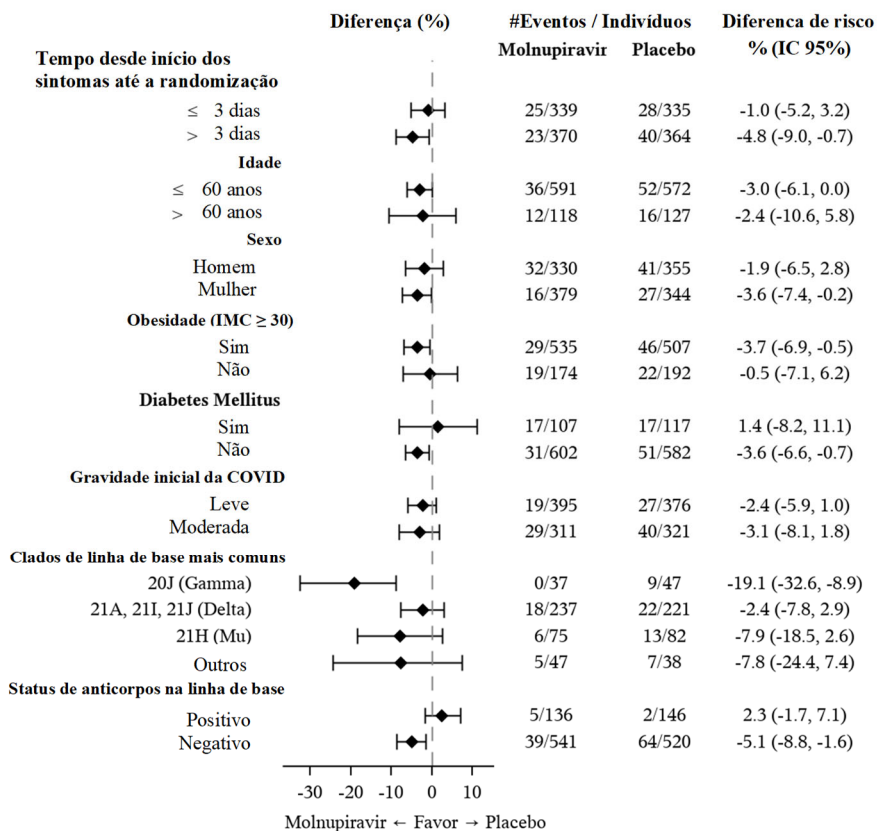
[†]O valor de p unilateral para todos os participantes randomizados é de 0,0218.

A população mITT consistiu em todos os participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e não foram hospitalizados antes da primeira dose.

A redução do risco relativo ajustado de LAGEVRIO® em comparação com placebo para todos os indivíduos randomizados foi de 30% (IC 95%: 1%, 51%).

As análises são ajustadas pelo fator de estratificação do tempo de início dos sintomas de COVID-19 (≤ 3 dias vs. >3 [4-5] dias).

Figura 1. Resultados de Eficácia do Subgrupo em Adultos Não Hospitalizados com COVID-19 – Todos os Indivíduos Randomizados



O intervalo de confiança correspondente é baseado no método de Miettinen & Nurminen.

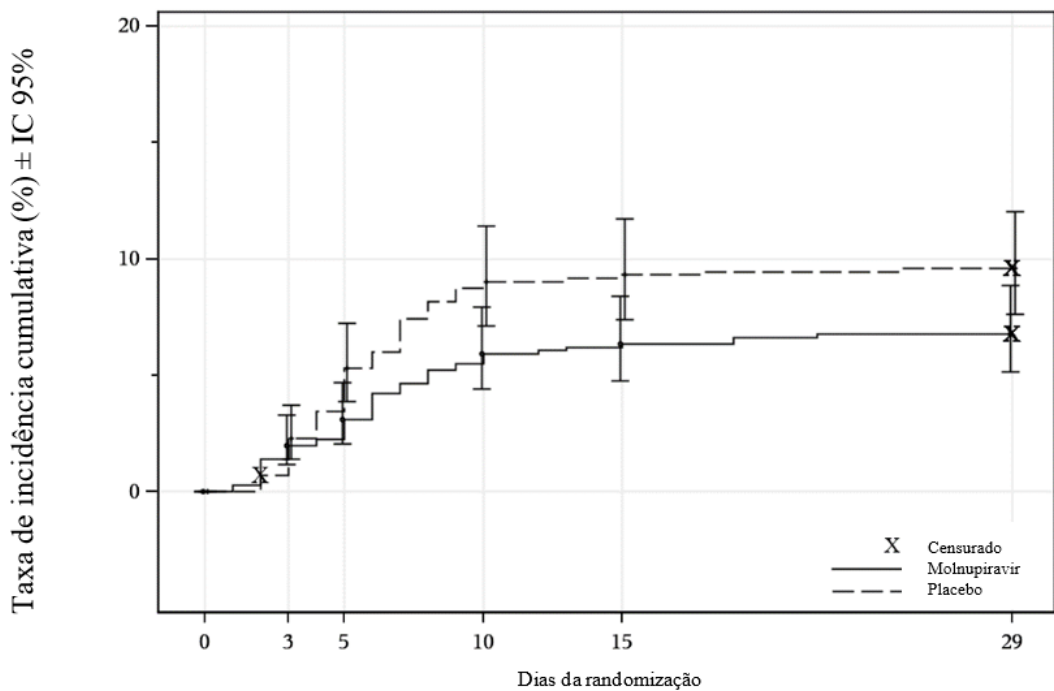
A população de intenção de tratamento modificada é a população de análise de eficácia.

As amostras de soro da linha de base foram avaliadas com o teste Roche Elecsys anti-N para testar a presença de anticorpos (IgM, IgG e IgA) contra a proteína do nucleocapsídeo SARS-CoV-2.

Os achados dessas análises de subgrupos são considerados exploratórios.

A curva de Kaplan-Meier mostra o tempo de internação ou óbito, e os resultados são consistentes com os resultados primários (Figura 2).

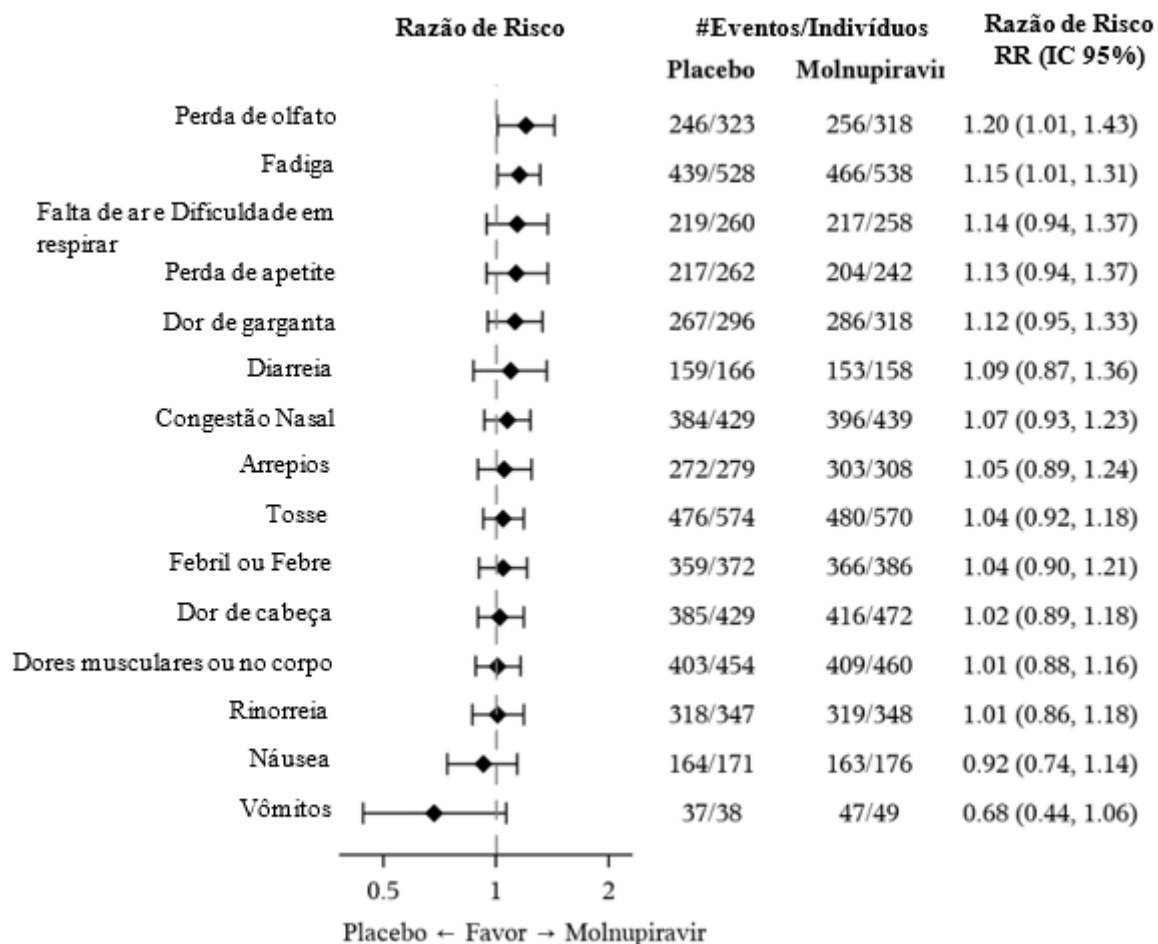
Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de Tempo para Hospitalização ou Morte até o Dia 29 – Todos os indivíduos randomizados



Número de participantes em risco						
Molnupiravir	709	699	693	670	665	661
Placebo	699	693	674	637	634	631
Número de eventos dentro do período						
Molnupiravir	10	6	23	5	4	0
Placebo	5	19	37	3	3	0

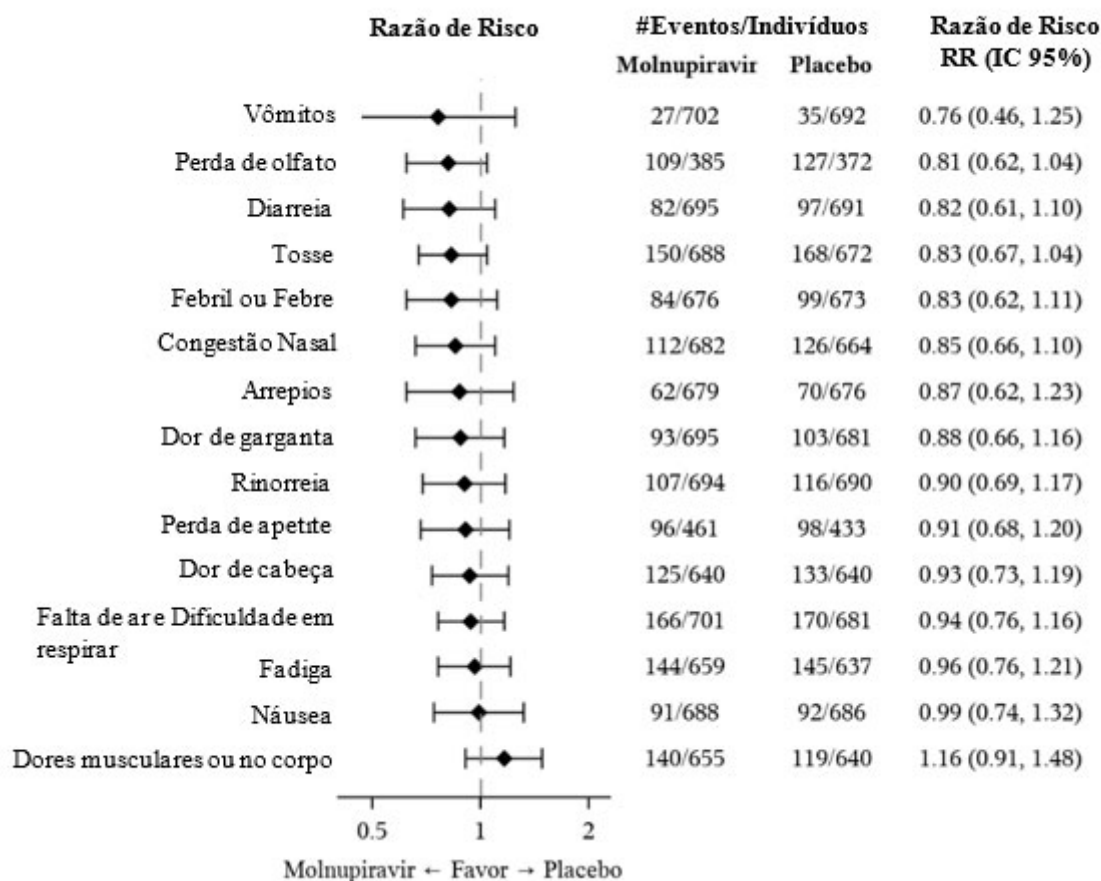
Porcentagens mais altas de indivíduos relataram melhora ou resolução sustentada na maioria dos sinais e sintomas de COVID-19 autorrelatados, conforme registro de sintomas realizados diariamente, no grupo molnupiravir em comparação com o grupo placebo (Figura 3). Porcentagens mais baixas de indivíduos relataram progressão na maioria dos sinais e sintomas de COVID-19 autorrelatados, conforme registro de sintomas realizados diariamente, no grupo molnupiravir em comparação com o grupo placebo (Figura 4).

Figura 3. Razão de risco de tempo para melhoria sustentada ou resolução de sinais e sintomas até o dia 29 – Todos os indivíduos randomizados



Baseado no modelo de regressão de Cox com o método de Efron (*tie handling*) com tratamento e fator de estratificação de randomização como covariáveis. Taxa de risco > 1 favorece o grupo molnupiravir.

Figura 4. Razão de risco de tempo para progressão de sinais e sintomas até o dia 29 – Todos os indivíduos randomizados



Baseado no modelo de regressão de Cox com o método de Efron (*tie handling*) com tratamento e fator de estratificação de randomização como covariáveis. Taxa de risco < 1 favorece o grupo molnupiravir.

Referências bibliográficas:

Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med.* 2022;14(628):eabl7430. doi:10.1126/scitranslmed.abl7430

Caraco Y, Crofoot G, Moncada PA, et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. *NEJM Evid* 2022;1(2). doi: 10.1056/EVIDoa2100043

Arribas JR, Bhagani S, Lobo S, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. *NEJM Evid* 2022;1(2). doi: 10.1056/EVIDoa2100044.

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-520. doi:10.1056/NEJMoa2116044

Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12):3286-3295. doi:10.1093/jac/dkab318

Holman W, Holman W, McIntosh S, et al. Accelerated first-in-human clinical trial of EIDD-2801/MK-4482 (molnupiravir), a ribonucleoside analog with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. *Trials.* 2021;22(1):561. Published 2021 Aug 23. doi:10.1186/s13063-021-05538-5

Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2021 Mar 1]. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5):e02428-20. doi:10.1128/AAC.02428-20

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O molnupiravir é um pró-fármaco com atividade antiviral contra SARS-CoV-2. É metabolizado no análogo de nucleosídeo citidina (NHC), que se distribui nas células onde o NHC é fosforilado para formar o trifosfato de ribonucleosídeo farmacologicamente ativo (NHC-TP). A incorporação de NHC-TP (como NHC-monofosfato [NHC-MP]) no RNA SARS-CoV-2 pela RNA polimerase viral (nsp12) resulta em um acúmulo de erros no genoma viral, levando à inibição da replicação. O mecanismo de ação (conhecido como catástrofe de erro viral ou mutagênese letal viral) é apoiado por dados bioquímicos e de cultura de células, estudos de infecção por SARS-CoV-2 em modelos animais e análises de sequências genômicas de SARS-CoV-2 em seres humanos tratados com LAGEVRIO®.

Farmacodinâmica

A relação entre o NHC e o NHC-TP intracelular com a eficácia antiviral não foi avaliada clinicamente.

Farmacocinética

O molnupiravir é um pró-fármaco 5'-isobutirato de NHC que é hidrolisado durante ou após a absorção. NHC, o analito circulante primário, é absorvido pelas células e anabolizado em NHC-TP. O NHC é eliminado pelo metabolismo em uridina e/ou citidina pelas mesmas vias envolvidas no metabolismo das pirimidinas endógenas. A farmacocinética de NHC é mostrada na Tabela 2.

Tabela 2. Farmacocinética de NHC após administração de 800 mg de LAGEVRIO® a cada 12 horas

	NHC Média geométrica (% CV)
Farmacocinética em pacientes	
ASC _{0-12hr} (ng*hr/mL) ^a	8260 (41.0)
C _{máx} (ng/mL) [*]	2330 (36,9)
C _{12hr} (ng/mL) ^a	31.1 (124)
Farmacocinética em indivíduos saudáveis	
ASC _{0-12hr} (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C _{máx} (ng/mL)	2970 (16.8)
ASC da taxa de acúmulo	1.09 (11.8)
Absorção	
T _{máx} (hr) ^b	1.50 [1.00 – 2.02]
Efeito da Alimentação	35% redução na C _{max} , nenhum efeito na ASC
Distribuição	
Ligação à proteína plasmática (<i>in vitro</i>)	0%
Volume aparente de distribuição (L) ^a	142
Eliminação	
Efetiva t _{1/2} (hr)	3.3
Eliminação aparente (L/hr) ^a	76.9
Fração da dose excretada na urina durante o intervalo de tempo de 0-12 horas	≤3%
Os valores foram obtidos a partir de um estudo de Fase 1 de indivíduos saudáveis, a menos que indicado de outra forma.	
^a Os valores foram obtidos a partir da análise farmacocinética populacional.	
^b Mediana [min – max]	
AUC: Área sob a curva de concentração-tempo	
AUC ₀₋₁₂ : Área sob a curva de concentração-tempo de 0 a 12 horas	
C _{máx} : Concentração máxima	
T _{máx} : Tempo de concentração máxima	

Populações específicas

A análise farmacocinética populacional mostrou que a idade, gênero, raça e etnia não influenciam significativamente a farmacocinética do NHC.

Pacientes pediátricos

O LAGEVRIO® não foi estudado em pacientes pediátricos.

Pacientes com insuficiência renal

A depuração renal não é uma via de eliminação significativa para NHC. Nenhum ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal é necessário. Em uma análise farmacocinética populacional, o comprometimento renal leve ou moderado não teve um impacto significativo na farmacocinética do NHC. A farmacocinética do molnupiravir e NHC não foi avaliada em pacientes com eTFG inferior a 30 mL/min/1,73m² ou em diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do molnupiravir e NHC não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Os dados não clínicos indicam que não se espera que a eliminação hepática seja a principal via de eliminação do NHC; portanto, é improvável que o comprometimento hepático afete a exposição ao NHC. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Estudos de Interação Medicamentosa

Os resultados dos estudos *in vitro* indicaram que o molnupiravir e o NHC não são substratos de enzimas CYP ou transportadores de P-gp e BCRP humanos. Os resultados do estudo *in vitro* também indicaram que o molnupiravir e o NHC não são inibidores de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 ou inibidores de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 e BCRP ou indutores de CYP1A2, 2B6 e 3A4. A interação entre o molnupiravir com medicamentos concomitantes, incluindo outros tratamentos para COVID-19 leve a moderada, não foi avaliada em estudos clínicos.

Microbiologia

Atividade antiviral

O NHC, o metabólito análogo de nucleosídeo do molnupiravir, foi ativo em ensaios de cultura de células contra SARS-CoV-2 com concentrações eficazes de 50% (valores EC₅₀) variando entre 0,67 a 2,66 µM em células A-549 e 0,32 a 2,03 µM em Células Vero E6. O NHC teve atividade semelhante contra as variantes do SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) e Ômicron (B.1.1.529/BA.1 e BA.1.1), com valores de EC₅₀ de 0,95-2,6 µM. O NHC apresentou atividade antiviral não antagônica com remdesivir contra SARS-CoV-2 em cultura de células.

Resistência

Nenhuma substituição de aminoácidos no SARS-CoV-2 associada à resistência ao NHC foi identificada nos ensaios clínicos de Fase 2 que avaliaram o LAGEVRIO® para o tratamento de COVID-19. Os estudos para avaliar a seleção de resistência ao NHC com SARS-CoV-2 em cultura de células não foram concluídos. Estudos de seleção de resistência foram conduzidos com outros coronavírus (MHV e MERS-CoV) e mostraram uma baixa probabilidade de desenvolvimento de resistência ao NHC. Após 30 passagens em cultura de células, apenas uma diminuição de 2 vezes na suscetibilidade foi observada e nenhuma substituição de aminoácidos associada à resistência ao NHC foi identificada.

Em ensaios clínicos, alterações codificadas de aminoácidos (substituições, deleções ou inserções) foram mais prováveis de serem detectadas em sequências virais em indivíduos tratados com LAGEVRIO® em comparação com placebo. Em um pequeno número de indivíduos, as alterações de aminoácidos na proteína spike ocorreram em posições alvo de anticorpos monoclonais e vacinas. O significado clínico e de saúde pública dessas alterações é desconhecido.

Atividade contra SARS-CoV-2 em modelos animais

A atividade antiviral em camundongo, hamster e furão do molnupiravir foi demonstrada em modelos de infecção por SARS-CoV-2 quando a dose foi administrada antes ou dentro de 1-2 dias após o desafio viral. Em furões infectados com SARS-CoV-2, o molnupiravir reduziu significativamente os títulos virais de SARS-CoV-2 no trato respiratório superior e inibiu completamente a disseminação viral para animais de contato não tratados. Em hamsters sírios infectados com SARS-CoV-2, o molnupiravir reduziu o RNA viral e os títulos de vírus infecciosos nos pulmões dos animais.

A análise histopatológica do tecido pulmonar colhido após a infecção mostrou níveis significativamente reduzidos do antígeno viral SARS-CoV-2 e uma menor abundância de lesões pulmonares em animais tratados com molnupiravir em comparação com os controles.

Citotoxicidade *in vitro*

O NHC, o metabólito análogo de nucleosídeo do molnupiravir, apresentou citotoxicidade variável contra diferentes tipos de células de mamíferos com valores de CC₅₀ (50% da concentração máxima de citotoxicidade) variando de 7,5 µM (linhagem de células linfóide humana CEM) a > 100 µM, em exposição de 3 dias ensaios. O molnupiravir inibiu a

proliferação de células progenitoras da medula óssea humana com valores de CC₅₀ de 24,9 µM e 7,7 µM para proliferação de progenitores eritroides e mieloides, respectivamente, em ensaios de formação de colônias de 14 dias.

Rebote de RNA viral

Aumentos pós-tratamento nos níveis de detecção de RNA SARS-CoV-2 (ou seja, rebote de RNA viral) em amostras nasofaríngeas foram observados no Dia 10, Dia 15 e/ou Dia 29 em um subconjunto de receptores de LAGEVRIO® e placebo no estudo de fase 3 MOVE-OUT. Aproximadamente 1% dos receptores de LAGEVRIO® e placebo apresentaram evidências de sintomas recorrentes de COVID-19 coincidindo com um rebote nos níveis de RNA viral em amostras nasofaríngeas.

O rebote de RNA viral pós-tratamento não foi associado ao desfecho clínico primário de hospitalização ou morte até o dia 29 após o curso único de 5 dias de tratamento com LAGEVRIO®. O rebote de RNA viral pós-tratamento também não foi associado à detecção de vírus infecciosos em cultura celular em amostras de swab nasofaríngeas.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Carcinogênese

Um estudo de carcinogenicidade em camundongos com molnupiravir está em andamento.

Mutagênese

O molnupiravir e NHC foram positivos no ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (ensaio de Ames) com e sem ativação metabólica. O molnupiravir foi estudado em dois modelos distintos de mutagenicidade em roedores *in vivo*. O ensaio de mutagenicidade Pig-a *in vivo* deu resultados ambíguos. O molnupiravir foi negativo no ensaio de mutagenicidade transgênico em roedores *in vivo* Big Blue® (cII Locus). O molnupiravir foi negativo para a indução de danos cromossômicos em micronúcleos *in vitro* (com e sem ativação metabólica) e em ensaios de micronúcleos em ratos *in vivo*. Para avaliar os efeitos nas células germinativas, um ensaio de mutagenicidade em células germinativas masculinas de roedores transgênicos está planejado.

Com base na totalidade dos dados de genotoxicidade disponíveis e duração do tratamento (5 dias), o molnupiravir apresenta baixo risco de genotoxicidade.

Diminuição da fertilidade

Não houve efeitos na fertilidade, desempenho de acasalamento ou desenvolvimento embrionário inicial quando o molnupiravir foi administrado a ratos fêmeas ou machos com exposições ao NHC aproximadamente 2 e 6 vezes, respectivamente, a exposição humana ao NHC na DHR (dose humana recomendada).

Toxicologia e / ou Farmacologia Animal

Alterações de toxicidade óssea e cartilaginosa resultando em transformação prejudicada da cartilagem de crescimento em osso novo foram observadas no fêmur e tibia de ratos em um estudo de toxicidade de 3 meses a ≥ 500 mg/kg/dia (5 vezes a exposição humana ao NHC na DHR). Não houve toxicidade óssea ou cartilaginosa em um estudo de toxicidade de 1 mês em ratos até 500 mg/kg/dia (4 e 8 vezes a exposição humana ao NHC na DHR em fêmeas e machos, respectivamente), em cães com doses de 14 dias até 50 mg/kg/dia (semelhante à exposição humana ao NHC na DHR), ou em um estudo de toxicidade de 1 mês em camundongos até 2.000 mg/kg/dia (19 vezes a exposição humana ao NHC na DHR).

A cartilagem de crescimento não está presente em esqueletos maduros, portanto, os achados de osso e cartilagem não são relevantes para humanos adultos, mas pode ser relevante para pacientes pediátricos (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em Populações Específicas**).

Toxicidade da medula óssea reversível, relacionada à dose, afetando todas as linhas de células hematopoiéticas, foi observada em cães com ≥17 mg/kg/dia (menor que a exposição humana ao NHC na DHR). Leves diminuições nas contagens de células sanguíneas periféricas e plaquetas foram observadas após 7 dias de tratamento com molnupiravir, progredindo para alterações hematológicas mais graves após 14 dias de tratamento. Não foram observadas toxicidade na medula óssea ou a toxicidade hematológica em um estudo de toxicidade de 1 mês em camundongos até 2.000 mg/kg/dia (19 vezes a exposição humana ao NHC na DHR) e em um estudo de toxicidade de 3 meses em ratos até 1.000 mg/kg/dia (9,3 e 15 vezes a exposição humana ao NHC na DHR em mulheres e homens, respectivamente).

4. CONTRAINDICAÇÕES

LAGEVRIO® não deve ser usado durante a gravidez e recomenda-se não usar em mulheres que podem engravidar e não estão usando métodos contraceptivos eficazes. As mulheres que podem engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 4 dias após a última dose de LAGEVRIO®.

A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e por 4 dias após o uso deste medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os dados clínicos disponíveis para o LAGEVRIO® são limitados. Podem ocorrer eventos adversos graves e inesperados que não foram relatados anteriormente com o uso de LAGEVRIO®.

Toxicidade embriofetal

Com base nos resultados de estudos de reprodução em animais, o LAGEVRIO® pode causar danos ao feto quando administrado a grávidas. Não há dados humanos disponíveis sobre o uso de LAGEVRIO® em gestantes para avaliar o risco de defeitos congênitos maiores, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos; portanto, o uso de LAGEVRIO® não é recomendado durante a gravidez.

Aconselhar mulheres com potencial para engravidar sobre o risco potencial para o feto e usar um método de contracepção eficaz de forma correta e consistente, conforme aplicável, durante o tratamento com LAGEVRIO® e por 4 dias após a dose final (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Antes de iniciar o tratamento com LAGEVRIO®, avalie se a paciente com potencial para engravidar está grávida ou não, se clinicamente indicado. A gravidez não precisa ser confirmada em pacientes que foram submetidas à esterilização permanente, que estão atualmente em uso de sistema intrauterino ou implante contraceptivo, ou nas quais a gravidez não é possível. Em todas as outras pacientes, avaliar se a paciente está grávida com base no primeiro dia da última menstruação em mulheres com ciclos menstruais regulares, está usando um método de contracepção confiável de forma correta e consistente ou teve um teste de gravidez negativo. Um teste de gravidez é recomendado se a mulher tem ciclos menstruais irregulares, não tem certeza do primeiro dia da última menstruação ou não está usando métodos contraceptivos eficazes de forma correta e consistente.

Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas com LAGEVRIO®. Se ocorrerem sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, o profissional de saúde deve solicitar a descontinuação imediata da administração de LAGEVRIO® e indicar os medicamentos apropriados e/ou cuidados de suporte.

Toxicidade óssea e cartilaginosa

O LAGEVRIO® não está autorizado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade porque pode afetar o crescimento ósseo e cartilaginosa. A toxicidade óssea e cartilaginosa foi observada em estudos de toxicidade em ratos após administração repetida (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). A segurança e eficácia do LAGEVRIO® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em populações específicas**).

Uso em populações específicas

Gravidez

Resumo do risco

Com base em dados de animais, o LAGEVRIO® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Não há dados disponíveis sobre o uso de LAGEVRIO® em mulheres grávidas para avaliar o risco de anomalias congênitas importantes, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos. O uso de LAGEVRIO® não é recomendado durante a gravidez. Em um estudo de toxicidade reprodutiva em animais, a administração oral de molnupiravir a ratas grávidas durante o período de organogênese resultou em letalidade embriofetal e teratogenicidade em 8 vezes a exposição humana ao NHC na dose humana recomendada (DHR) e redução do crescimento fetal ≥ 3 vezes a exposição humana ao NHC na DHR. A administração oral de LAGEVRIO® a coelhos durante o período de organogênese resultou na redução do peso corporal fetal em 18 vezes a exposição humana ao NHC na DHR (ver **Dados** abaixo).

Ao considerar LAGEVRIO para uma gestante, o profissional de saúde deve comunicar à gestante os benefícios conhecidos e potenciais e os riscos potenciais do uso de LAGEVRIO durante a gravidez. LAGEVRIO só pode ser prescrito individualmente a uma gestante depois que o profissional de saúde determinar que os benefícios superam os riscos para essa paciente. Existem riscos maternos e fetais associados ao COVID-19 não tratado na gravidez (consulte Considerações Clínicas abaixo).

Caso queira relatar algum evento adverso ou exposição durante a gravidez, contate online@merck.com ou 0800-012-22-32.

A priori, o risco estimado de anomalias congênitas importantes e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco histórico de anomalias congênitas, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos Estados Unidos, a priori o risco estimado de anomalias congênitas importantes e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2 a 4% e 15 a 20%, respectivamente. No Brasil, a epidemiologia de anomalias congênitas é de 3,2% e de aborto é de 14% (aborto espontâneo, não incluindo induzido).

Considerações clínicas

O risco materno e/ou embrionário/fetal associado à doença da COVID-19 na gravidez está associado a desfechos maternos e fetais adversos, incluindo pré-eclâmpsia, eclâmpsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, doença tromboembólica venosa e morte fetal.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dados

Dados em animais

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal (DEF) em ratos, o molnupiravir foi administrado por via oral a ratas grávidas a 0, 100, 250 ou 500 mg/kg/dia a partir dos dias de gestação (DGs) 6 a 17. O molnupiravir também foi administrado por via oral a ratas grávidas em até 1000 mg/kg/dia dos DGs 6 a 17 em um estudo DEF preliminar. As toxicidades de desenvolvimento incluíram perdas pós-implantação, malformações do olho, rim e esqueleto axial e variações das costelas a 1000 mg/kg/dia (8 vezes a exposição humana ao NHC na DHR) e diminuição do peso corporal fetal e ossificação retardada a ≥ 500 mg/kg/dia (2,9 vezes a exposição humana ao NHC na DHR). Não houve toxicidade no desenvolvimento com doses ≤ 250 mg/kg/dia (0,8 vezes a exposição humana ao NHC na DHR). As toxicidades maternas incluíram diminuição do consumo de alimentos e perdas de peso corporal, resultando no sacrifício precoce de animais individuais com 1000 mg/kg/dia e diminuição do ganho de peso corporal com 500 mg/kg/dia.

Em um estudo DEF em coelhos, o molnupiravir foi administrado por via oral a coelhas grávidas a 0, 125, 400 ou 750 mg/kg/dia de DGs 7 a 19. A toxicidade do desenvolvimento foi limitada a pesos corporais fetais reduzidos a 750 mg/kg/dia (18 vezes a exposição humana ao NHC na DHR). Não houve toxicidade no desenvolvimento com doses ≤ 400 mg/kg/dia (7 vezes a exposição humana ao NHC na DHR). Toxicidades maternas incluíram redução do consumo de alimentos e ganho de peso corporal e produção fecal anormal nos animais tratados com a dose de 750 mg/kg/dia.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, molnupiravir foi administrado oralmente a ratas em doses de até 500 mg/kg/dia (semelhante à exposição humana ao NHC na DHR) do DG 6 até o dia 20 de lactação. Não foram observados efeitos na prole.

Lactação

Resumo do risco

Não há dados sobre a presença de molnupiravir ou seus metabólitos no leite humano. NHC foi detectado no plasma de filhotes de ratas lactantes que receberam molnupiravir (ver **Dados** abaixo). Não é conhecido se o molnupiravir tem efeito sobre o lactente amamentado ou efeitos sobre a produção de leite.

Com base no potencial de reações adversas no lactente com o LAGEVRIO[®], a amamentação não é recomendada durante o tratamento e por 4 dias após a última dose de LAGEVRIO[®]. A lactante pode considerar a interrupção da amamentação e pode considerar bombear e descartar o leite materno durante o tratamento e por 4 dias após a última dose de LAGEVRIO[®] (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Dados

Quando o molnupiravir foi administrado a ratas lactantes a ≥ 250 mg/kg/dia no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, o NHC foi detectado no plasma de filhotes em amamentação.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Com base em estudos em animais, LAGEVRIO[®] pode causar danos ao feto quando administrado a uma gestante.

Teste de gravidez

Antes de iniciar o tratamento com LAGEVRIO[®], avalie se uma pessoa com potencial para engravidar está grávida ou não, se clinicamente indicado (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Contraceção

Mulheres

Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e 4 dias após a última dose de LAGEVRIO[®].

Homens

Embora o risco seja considerado baixo, não foram concluídos estudos não clínicos para avaliar completamente o potencial de o LAGEVRIO[®] afetar a prole de machos tratados. Aconselhar as pessoas sexualmente ativas com parceiros com potencial para engravidar a usar um método de contraceção confiável de forma correta e consistente durante o tratamento e por pelo menos 3 meses após a última dose de LAGEVRIO[®].

O risco a partir de três meses após a última dose de LAGEVRIO® é desconhecido. Estudos para entender o risco a partir de três meses estão em andamento.

O molnupiravir foi ambíguo (nem claramente positivo nem negativo) em um ensaio de mutagenicidade *in vivo* de reticulócitos e hemácias que são usados para refletir os efeitos anteriores nas células-tronco hematopoiéticas na medula óssea. O molnupiravir não foi mutagênico quando avaliado em um segundo ensaio *in vivo* de fígado (células somáticas) e medula óssea (células somáticas e células-tronco) de ratos transgênicos administrados com molnupiravir por 28 dias. Ao contrário das células somáticas, as células germinativas (óvulos e espermatozoides) passam informações genéticas de geração em geração. Um estudo planejado de células germinativas testiculares masculinas de ratos transgênicos avaliará o potencial de o molnupiravir em afetar a prole de machos tratados (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Uso pediátrico

LAGEVRIO® não está autorizado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

A toxicidade óssea e cartilaginosa foi observada em um estudo de toxicologia de dose repetida de 3 meses em ratos.

A segurança e eficácia do LAGEVRIO® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Uso geriátrico

No estudo MOVE-OUT, não houve diferença na segurança e tolerabilidade entre pacientes ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens que foram tratados com LAGEVRIO®. Nenhum ajuste de dose é recomendado com base na idade. A farmacocinética do NHC foi semelhante em pacientes geriátricos em comparação com pacientes mais jovens.

Insuficiência renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. A depuração renal não é uma via de eliminação significativa para o NHC. Embora a farmacocinética do NHC não tenha sido avaliada em pacientes com eTFG inferior a 30 mL/min/1,73m² ou em diálise, não se espera que o comprometimento renal grave e a doença renal em estágio terminal (ESRD) tenham um efeito significativo na exposição ao NHC (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. Os dados não clínicos indicam que não se espera que a eliminação hepática seja a principal via de eliminação do NHC. (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação medicamentosa foi identificada com base nos dados limitados disponíveis para o uso emergencial de LAGEVRIO® autorizado sob esta AUE.

Estudos *in vitro* realizados indicaram baixo potencial para interações medicamentosas. Não foram realizados estudos clínicos de interação fármaco-fármaco do LAGEVRIO® com medicamentos concomitantes, incluindo outros tratamentos para COVID-19 leve a moderada (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve as cápsulas de LAGEVRIO® em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não refrigerar ou congelar.

Durante o AUE, o produto será comercializado com o rótulo em inglês com o seguinte cuidado de conservação: Armazenar entre 20°C e 25°C, excursões permitidas entre 15 e 30°C.

Ressalta-se que estudos de estabilidade realizados com o produto suportam armazenamento entre 15 e 30°C.

O prazo de validade de LAGEVRIO® é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de LAGEVRIO® 200 mg são apresentadas em cápsulas opacas de cor laranja suca. As cápsulas têm o logotipo corporativo e “82” impressos em tinta branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada para uso emergencial de LAGEVRIO® em pacientes adultos

O regime posológico recomendado em pacientes adultos para uso emergencial de LAGEVRIO® autorizado sob esta AUE é de 800 mg (quatro cápsulas de 200 mg) por via oral a cada 12 horas por 5 dias, com ou sem alimentos. Tome o LAGEVRIO® o mais rápido possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de 5 dias após o início dos sintomas (consulte **1. INDICAÇÕES** e **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

A conclusão do tratamento total de 5 dias e o isolamento contínuo de acordo com as recomendações de saúde pública são importantes para maximizar a eliminação viral e minimizar a transmissão de SARS-CoV-2.

LAGEVRIO® não está autorizado para uso por mais de 5 dias consecutivos porque a segurança e eficácia do LAGEVRIO® não foram estabelecidas em prazo superior a 5 dias.

Se o paciente esquecer uma dose de LAGEVRIO® dentro de 10 horas do tempo que normalmente é tomado, o paciente deve tomar o mais rápido possível e retomar o esquema posológico normal. Se o paciente esquecer uma dose por mais de 10 horas, o paciente não deve tomar a dose esquecida e, em vez disso, tomar a próxima dose no horário regularmente programado. O paciente não deve dobrar a dose para compensar uma dose esquecida.

Se um paciente em uso de LAGEVRIO® necessitar de hospitalização, o tratamento completo de 5 dias pode ser concluído a critério do profissional de saúde.

Não é necessário ajuste de dose em razão de fatores intrínsecos (como por exemplo: sexo, idade, peso corporal).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas de Estudos Clínicos

As seguintes reações adversas foram observadas no estudo clínico de LAGEVRIO® que suportou a AUE. As taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática. Eventos adversos adicionais associados ao LAGEVRIO® podem surgir à medida que o uso do medicamento é expandido na prática clínica.

Exposição ao tratamento

No geral, mais de 900 indivíduos foram expostos a 800 mg de LAGEVRIO® duas vezes ao dia em estudos clínicos. A avaliação de segurança do LAGEVRIO® é baseada principalmente em uma análise de indivíduos acompanhados ao longo do Dia 29 no estudo de Fase 3 em pacientes não hospitalizados com COVID-19 (MOVE-OUT) (ver **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Reações adversas e descontinuações devido a eventos adversos

A segurança do LAGEVRIO® foi avaliada com base em uma análise de um ensaio duplo-cego de Fase 3 (MOVE-OUT) no qual 1.411 indivíduos não hospitalizados com COVID-19 foram randomizados e tratados com LAGEVRIO® (N = 710) ou placebo (N=701) por até 5 dias. Os eventos adversos foram aqueles relatados enquanto os indivíduos estavam em intervenção do estudo ou dentro de 14 dias da conclusão / descontinuação da intervenção do estudo.

A descontinuação da intervenção do estudo devido a um evento adverso ocorreu em 1% dos indivíduos que receberam LAGEVRIO® e 3% dos indivíduos que receberam placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 7% dos indivíduos que receberam LAGEVRIO® e 10% que receberam placebo; eventos adversos mais graves foram relacionados à COVID-19. Os eventos adversos que levaram à morte ocorreram em 2 (<1%) dos indivíduos que receberam LAGEVRIO® e 12 (2%) dos indivíduos que receberam placebo.

As reações adversas mais comuns no grupo de tratamento com LAGEVRIO® no MOVE-OUT são apresentadas na **Tabela 3**, todas de Grau 1 (leve) ou Grau 2 (moderado).

Tabela 3: Reações adversas relatadas em ≥ 1% dos indivíduos que receberam LAGEVRIO® em MOVE-OUT *

	LAGEVRIO® % N=710	Placebo % N=701
Diarreia	2%	2%
Náusea	1%	1%
Tontura	1%	1%

* As frequências das reações adversas são baseadas em todos os eventos adversos atribuídos à intervenção do estudo pelo investigador.

Alterações laboratoriais

Alterações laboratoriais selecionadas de Grau 3 e 4 em parâmetros químicos (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatinina e lipase) e de hematologia (hemoglobina, plaquetas e leucócitos) ocorreram a uma taxa menor ou igual a 2% e ocorreram em uma taxa similar entre os braços de tratamento do estudo MOVE-OUT.

Experiência pós-autorização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-autorização de LAGEVRIO[®], em países que autorizaram o uso do medicamento em momento anterior à autorização no Brasil. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios do sistema imunológico

Hipersensibilidade, anafilaxia, angioedema (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

Eritema, erupção cutânea, urticária

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência em humanos de superdose com LAGEVRIO[®]. O tratamento da superdose de LAGEVRIO[®] deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização do estado clínico do paciente. Não se espera que a hemodiálise resulte na eliminação eficaz de NHC.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

www.molnupiravir.com

Fabricado por:

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, Ohio, EUA

Ou

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

Las Piedras, Porto Rico, EUA

Ou

Patheon Inc.

Whitby, Ontario, Canadá

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme LLC

Wilson, Carolina do Norte, EUA

Ou
Sharp Packaging Services, LLC
Allentown, Pensilvânia, EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DE RECEITA.

LAGEVRIO_BU 10_AUE_VPS

Esta bula foi aprovada para uso emergencial pela Anvisa em 27/JAN/2023.



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.