

HOJA DE DATOS PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA PARA LAGEVRIO™ (molnupiravir) CAPSULES

PUNTOS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

Estos puntos destacados de la EUA no incluyen toda la información necesaria para usar LAGEVRIO en virtud de la EUA. Consulte la HOJA DE DATOS COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA para LAGEVRIO.

LAGEVRIO™ (molnupiravir) capsules, for oral use,
Fecha de Autorización Original de la EUA: 12/23/2021
Fecha de Autorización Revisada de la EUA: 02/2023

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

Consulte la HOJA DE DATOS COMPLETA para más detalles.

ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES

Casillero de requisitos obligatorios, Uso en poblaciones específicas (Sección 8.1): Actualizaciones a la información del registro de embarazos	02/2023
Autorización de uso de emergencia (Sección 1): Eliminación del requisito de una prueba viral de SARS-CoV-2	02/2023
Posología y administración (Sección 2.3): Adición de instrucciones de preparación y administración por sonda nasogástrica y orogástrica.	02/2023
Microbiología (Sección 12.4): Adición de subvariantes de Omicron	02/2023
Toxicología no clínica (Sección 13.1): Actualizada	02/2023
Datos carcinógenos	
Microbiología (Sección 12.4): Adición de reaparición del ARN vírico	08/2022
Casillero de requisitos obligatorios: Requisitos revisados pertenecientes a otras terapias	02/2022
Autorización de Uso de Emergencia (Sección 1) actualizaciones de las alternativas disponibles a LAGEVRIO:	02/2022
Advertencias y Precauciones (Secciones 5.2 y 17): adición de hipersensibilidad, incluida anafilaxia	02/2022
Reacciones Adversas (Sección 6.2): adición de la sección de experiencia posterior a la comercialización	02/2022

EUA PARA LAGEVRIO

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los EE. UU. ha emitido una autorización de uso de emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) para el uso de emergencia del LAGEVRIO no aprobado, un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 por mutagénesis viral para el tratamiento de adultos con un diagnóstico actual de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada para personas con las siguientes características:

- Tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte.
- No tienen acceso a las opciones alternativas de tratamiento para la COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA o no son clínicamente apropiadas para ellos.

El LAGEVRIO no está aprobado por la FDA para ningún uso, incluido el uso para el tratamiento de la COVID-19. Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, considere cuidadosamente los riesgos y beneficios conocidos y potenciales. (1)

LIMITACIONES DE USO AUTORIZADO (1)

- El LAGEVRIO no está autorizado:
 - para uso en pacientes menores de 18 años de edad (5.3)
 - para el inicio del tratamiento en pacientes que requieren hospitalización debido a la COVID-19. El beneficio del tratamiento con LAGEVRIO no se ha observado en sujetos cuando el tratamiento se inició después de la hospitalización debido a la COVID-19. (2.1)
 - para usar durante más de 5 días consecutivos.

- para profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de la COVID-19.

El LAGEVRIO solo puede ser recetado para un paciente individual por médicos, profesionales certificados en enfermería avanzada y asistentes médicos que estén autorizados en virtud de la ley estatal para recetar fármacos de la clase terapéutica a la que pertenece LAGEVRIO (es decir, antiinfecciosos).

El LAGEVRIO está autorizado solo mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifiquen la autorización del uso de emergencia de LAGEVRIO según la sección 564(b)(1) de la Ley, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización se cancele o revoque antes.

Consulte el recuadro al comienzo de la Hoja de Datos Completa para obtener detalles sobre los requisitos obligatorios para la administración de LAGEVRIO bajo autorización de uso de emergencia.

Consulte la Hoja de Datos Completa para proveedores de atención médica para obtener la justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia de la COVID-19, información sobre las alternativas disponibles e 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 o sin alimentos. (2.1, 2.3)
- Tome LAGEVRIO tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas. (2.1)
- Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. (2.1)
- El LAGEVRIO no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia. (2.1)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 200 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

No se han identificado contraindicaciones en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia del LAGEVRIO autorizado en virtud de esta EUA. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Toxicidad Embrifetal: no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo. (5.1, 8.1, 8.3)
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con el uso de LAGEVRIO. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe discontinuar LAGEVRIO de inmediato. (5.2)
- Toxicidad en Huesos y Cartílagos: el LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos. (5.3, 8.4, 13.2)

REACCIONES ADVERSAS

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

Usted o la persona que usted designe deben informar todos los EVENTOS ADVERSOS GRAVES o ERRORES EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS posiblemente relacionados con el LAGEVRIO (1) enviando el Formulario 3500 de la FDA [en línea](#), (2) [descargando](#) este formulario y luego enviándolo por correo o fax, o (3) comunicándose con la FDA al 1-800-FDA-1088 para solicitar este formulario. Proporcione también una copia de este formulario a Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ USA al 1-800-672-6372 o por fax al 215-616-5677 (6.4)

-----**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**-----

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

-----**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**-----

- Embarazo: no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo. Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO. (8.1, 8.3)

- Lactancia: no se recomienda amamantar durante el tratamiento ni durante los 4 días posteriores a la última dosis de LAGEVRIO. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO. (8.2)

Consulte la HOJA DE DATOS 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 Uso de Emergencia de LAGEVRIO en Pacientes Adultos
- 2.2 Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas
- 2.3 Administración por Sonda Nasogástrica (NG) y Orogástrica (OG) (12 FR o más gruesa)

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Toxicidad Embriofetal
- 5.2 Hipersensibilidad, incluida anafilaxia
- 5.3 Toxicidad en Huesos y Cartílagos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Reacciones Adversas de los Estudios Clínicos
- 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización
- 6.4 Informe Requerido para Eventos Adversos Graves y Errores en la Administración de Medicamentos

- 6.5 Otros Requisitos de Informes

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
- 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 PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
- 13.2 Toxicología o Farmacología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la EUA no se enumeran

HOJA DE DATOS COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

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

Para mitigar los riesgos de usar este producto no aprobado en virtud de la EUA y para optimizar el beneficio potencial del LAGEVRIO, se deben seguir los siguientes pasos. El uso de LAGEVRIO en virtud de esta EUA se limita a lo siguiente (se deben cumplir todos los requisitos):

1. Tratamiento de adultos con un diagnóstico actual de la (COVID-19) de leve a moderada, quienes corren un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes las opciones alternativas de tratamiento para la COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente adecuadas [*consulte Limitaciones de Uso Autorizado (1)*].
2. Como proveedor de atención médica que emite recetas, revise la información contenida en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores” con su paciente o cuidador antes de que el paciente reciba LAGEVRIO. Los proveedores de atención médica deben proporcionar al paciente/cuidador una copia electrónica o impresa de la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores” antes de que el paciente reciba LAGEVRIO y deben documentar que el paciente/cuidador recibió una copia electrónica o impresa de la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores”.
3. Los proveedores de atención médica que emiten recetas deben informar al paciente/cuidador que:
 - i. El LAGEVRIO es un fármaco no aprobado que está autorizado para su uso en virtud de esta Autorización de Uso de Emergencia.
 - ii. En la actualidad, otros tratamientos están aprobados o autorizados para el mismo uso que el LAGEVRIO. [*consulte Autorización de Uso de Emergencia (1): Información Sobre las Alternativas Disponibles para el Uso Autorizado de la EUA*].
 - iii. Existen beneficios y riesgos de tomar LAGEVRIO como se describe en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores”.
 - iv. Hay un registro de embarazos.
 - v. Las mujeres con potencial para procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO.
 - vi. Los hombres con capacidad reproductiva que sean sexualmente activos con mujeres con potencial para procrear deben usar un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis.
4. El proveedor de atención médica que emite recetas debe evaluar si una mujer con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].
5. Según los datos de los estudios de reproducción en animales, LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Si se usa LAGEVRIO durante el embarazo, los proveedores de atención médica que emiten recetas deben comunicar a la paciente los beneficios conocidos y potenciales y los posibles riesgos del uso de LAGEVRIO durante el embarazo, como se describe en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores” [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3), Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3) y Toxicología Preclínica (13.1)*].

6. Si se toma la decisión de usar LAGEVRIO durante el embarazo, el médico que emite la receta debe documentar que se analizaron con la paciente los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales del uso de LAGEVRIO durante el embarazo, como se describe en la “Hoja de Datos para Pacientes y Cuidadores”.
7. El proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que se le informó a una persona embarazada sobre el registro de embarazos a través de <https://covid-pr.pregistry.com> o al número 1-800-616-3791.
8. El proveedor de atención médica que emite recetas o la persona designada por el proveedor son responsables de informar de forma obligatoria todos los errores en la administración de medicamentos y los eventos adversos graves potencialmente relacionados con LAGEVRIO dentro de los 7 días calendario desde que el proveedor de atención médica se informó del evento [*consulte Reacciones Adversas (6.4)*].

Para obtener información sobre estudios clínicos de LAGEVRIO y otros procedimientos para el tratamiento de la COVID-19, consulte www.clinicaltrials.gov.

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. ha emitido una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para permitir el uso de emergencia del producto LAGEVRIO no aprobado para el tratamiento de adultos con un diagnóstico actual de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada para personas con las siguientes características:

- Tienen alto riesgo de progreso a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Consulte el sitio web¹ de los CDC para obtener detalles adicionales.
- No tienen acceso a las opciones de tratamiento para la COVID-19 alternativas aprobadas o autorizadas por la FDA o no son clínicamente apropiadas para ellos.

LIMITACIONES DE USO AUTORIZADO

- El LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- El LAGEVRIO no está autorizado para el inicio del tratamiento en pacientes hospitalizados debido a la COVID-19². El beneficio del tratamiento con LAGEVRIO no se ha observado en sujetos cuando el tratamiento se inició después de la hospitalización debido a la COVID-19 [*consulte Posología y Administración (2.1)*].
- El LAGEVRIO no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos.
- El LAGEVRIO no está autorizado para la profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de la COVID-19.

El LAGEVRIO solo puede ser recetado para un paciente individual por médicos, profesionales certificados en enfermería avanzada y asistentes médicos que estén autorizados en virtud de la ley estatal para recetar fármacos de la clase terapéutica a la que pertenece LAGEVRIO (es decir, antiinfecciosos).

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

¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo y beneficio para un paciente individual.

² En caso de que un paciente requiera hospitalización después de comenzar el tratamiento con LAGEVRIO, el paciente puede completar todo el ciclo de tratamiento de 5 días a criterio del proveedor de atención médica.

Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, considere cuidadosamente los riesgos y beneficios conocidos y potenciales [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3), Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3) y Toxicología Preclínica (13.1)*].

El LAGEVRIO está autorizado solo mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifiquen la autorización del uso de emergencia de LAGEVRIO según la sección 564(b)(1) de la Ley, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización se cancele o revoque antes.

Justificación del Uso de Emergencia de Fármacos Durante la Pandemia de la COVID-19

Actualmente existe un brote del coronavirus causado por el SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus. El Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS, por sus siglas en inglés) ha declarado lo siguiente:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada con la COVID-19.
- Existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de la COVID-19 (declaración del 27 de marzo de 2020).

Una EUA 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 los Estados Unidos en ciertas circunstancias, incluidas, entre otras, cuando el Secretario del HHS declara que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y seguridad de los ciudadanos estadounidenses que viven en el extranjero, y que involucre agentes biológicos o una enfermedad o afección que pueda atribuirse a estos agentes. Los criterios para emitir una EUA incluyen:

- Los agentes biológicos pueden causar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.
- En función de toda la evidencia científica disponible (incluidos los datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si estuvieran disponibles), es razonable creer que:
 - el producto puede ser eficaz para diagnosticar, tratar o prevenir la enfermedad o afección grave o potencialmente mortal; y
 - los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usan para diagnosticar, prevenir o tratar dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales del producto, teniendo en cuenta la amenaza material que representan los agentes biológicos.
- No existe una alternativa adecuada, aprobada y disponible al producto para diagnosticar, prevenir o tratar la enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES APROBADAS

Veklury (remdesivir) está aprobado por la FDA para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y pacientes pediátricos (al menos 28 días de edad y con un peso mínimo de 3 kg), que no están hospitalizados, que tienen COVID-19 de leve a moderada y que tienen alto riesgo de progresar a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o muerte. Veklury se administra mediante infusión intravenosa para un tratamiento total de 3 días.

Aunque Veklury es un tratamiento alternativo aprobado para la COVID-19 de leve a moderada en adultos y que tienen alto riesgo de progresar a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o muerte, la FDA no considera que Veklury sea una alternativa adecuada a LAGEVRIO para este uso autorizado debido a que no resulta viable o clínicamente apropiado para determinados pacientes.

Actualmente hay otros tratamientos autorizados 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-policy-framework/emergency-use-authorization>.

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para Uso de Emergencia de LAGEVRIO en Pacientes Adultos

La posología en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. Tome LAGEVRIO tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas [*consulte Autorización de Uso de Emergencia (1) y Estudios Clínicos (14)*].

Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [*consulte Información de Asesoramiento para el Paciente (17)*].

El LAGEVRIO no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Si el paciente omite una dosis de LAGEVRIO dentro de las 10 horas del momento en que se toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regular. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

En caso de que un paciente requiera hospitalización después de comenzar el tratamiento con LAGEVRIO, el paciente puede completar todo el ciclo de tratamiento de 5 días a criterio del proveedor de atención médica.

2.2 Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas

No se recomienda ajustar la dosis en función de la insuficiencia renal o hepática o en pacientes geriátricos [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5, 8.6, 8.7)*].

2.3 Administración por Sonda Nasogástrica (NG) y Orogástrica (OG) (12 FR o más gruesa)

1. Abra cuatro (4) cápsulas y transfiera el contenido a una recipiente con tapa limpio.
2. Agregue 40 ml de agua en el recipiente
3. Colóquele la tapa al recipiente y agítelo para mezclar bien el contenido de la cápsula y el agua durante 3 minutos.
 - **NOTA:** Es posible que el contenido de las cápsulas no se disuelva por completo.
 - Es posible que la mezcla preparada tenga partículas sin disolver y se pueden administrar.
4. Enjuague la sonda NG/OG con 5 ml de agua antes de la administración.
5. Utilice una jeringa con punta para catéter, extraiga todo el contenido del recipiente y adminístrelo de inmediato por la sonda NG/OG (12 FR o más gruesa). No guarde la mezcla para usarla luego.
6. Si queda una parte del contenido de la cápsula en el recipiente, agréguele 10 ml de agua al recipiente, mézclelo y utilice la misma jeringa para extraer todo el contenido del recipiente. Adminístrelo por la sonda NG/OG (12 FR o más gruesa). Repita el procedimiento según sea necesario hasta que no quede contenido de la cápsula en el recipiente ni en la jeringa.

7. Enjuague la sonda NG/OG con 5 ml de agua dos veces (10 ml en total) después de la administración de la mezcla.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

4 CONTRAINDICACIONES

No se han identificado contraindicaciones en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia del LAGEVRIO autorizado en virtud de esta EUA.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Existen datos clínicos limitados disponibles para LAGEVRIO. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de LAGEVRIO.

5.1 Toxicidad Embrifetal

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de LAGEVRIO en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de LAGEVRIO durante el embarazo. Al considerar usar LAGEVRIO en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar LAGEVRIO durante el embarazo a la persona embarazada. El LAGEVRIO está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar LAGEVRIO durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar LAGEVRIO durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada.

Informar a las personas con potencial para procrear sobre el posible riesgo para un feto y aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante el tratamiento con LAGEVRIO y durante 4 días después de la dosis final [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3 y Toxicología Preclínica (13.1))*].

Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de embarazo en pacientes que se han sometido a una esterilización permanente, que actualmente usan un sistema intrauterino o implante anticonceptivo, o en quienes no es posible el embarazo. En todas las demás pacientes, evaluar si la paciente está embarazada en función del primer día del último período menstrual en las personas que tienen ciclos menstruales regulares, si está usando un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante o si ha tenido una prueba de embarazo con resultado negativo. Se recomienda realizar una prueba para la detección del embarazo si la persona tiene ciclos menstruales irregulares, si no está segura del primer día del último período menstrual o si no usa un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante [*consulte el Recuadro*].

5.2 Hipersensibilidad, Incluida Anafilaxia

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con el uso de LAGEVRIO. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe discontinuar LAGEVRIO de inmediato y comenzar con medicamentos adecuados o atención de apoyo.

5.3 Toxicidad en Huesos y Cartílagos

El LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos. Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en ratas después de la administración de dosis repetidas [consulte *Toxicidad Preclínica (13.2)*]. No se han establecido la seguridad y la eficacia de LAGEVRIO en pacientes pediátricos [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones Adversas de los Estudios Clínicos

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de LAGEVRIO que respaldó la EUA. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Otros eventos adversos asociados con el LAGEVRIO pueden hacerse evidentes con un uso más extendido.

En general, más de 900 sujetos han estado expuestos a 800 mg de LAGEVRIO dos veces al día en ensayos clínicos. La evaluación de la seguridad de LAGEVRIO se basa principalmente en un análisis de sujetos con seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 en sujetos no hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT) [consulte *Estudios Clínicos (14)*].

La seguridad del LAGEVRIO se evaluó en función de un análisis de un ensayo de Fase 3, doble ciego, (MOVE-OUT) en el que 1,411 sujetos no hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con LAGEVRIO (N=710) o placebo (N=701) durante un máximo de 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban en la intervención del estudio o dentro de los 14 días de la finalización/discontinuación de la intervención del estudio.

La discontinuación de la intervención del estudio debido a un evento adverso se produjo en el 1 % de los sujetos que recibieron LAGEVRIO y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron LAGEVRIO y en el 10 % de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos graves estuvieron relacionados con la COVID-19. Se produjeron eventos adversos que provocaron la muerte en 2 (<1 %) sujetos que recibieron LAGEVRIO y en 12 (2 %) sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con LAGEVRIO en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas).

Tabla 1: Reacciones Adversas que se Produjeron en el 1 % o Más de los Sujetos que Recibieron LAGEVRIO en el Estudio MOVE-OUT*

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

*Los niveles de frecuencia de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que el investigador atribuyó a los fármacos del ensayo.

Anormalidades de Laboratorio

Las 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) se produjeron en una tasa menor o igual al 2 % y se produjeron en una tasa similar entre los grupos en MOVE-OUT.}

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la comercialización de LAGEVRIO. Puesto que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del Sistema Inmunitario

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

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Eritema, erupción, urticaria

6.4 Informe Requerido para Eventos Adversos Graves y Errores en la administración de Medicamentos

El proveedor de atención médica que emite recetas o la persona designada por el proveedor son responsables de informar obligatoriamente todos los eventos adversos graves* y errores en la administración de medicamentos potencialmente relacionados con el LAGEVRIO en el plazo de 7 días calendario desde que el proveedor de atención médica se informó del evento, utilizando el Formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo acceder a este formulario, consulte a continuación). La FDA requiere que estos informes que se hacen con el Formulario 3500 de la FDA incluyan lo siguiente:

- Características demográficas e iniciales del paciente (p. ej., identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, sexo, peso, origen étnico y raza).
- Una declaración de “Uso de *LAGEVRIO* para la COVID-19 en virtud de la Autorización de Uso de Emergencia (EUA)” bajo el encabezado “**Describir Evento, Problema o Error de Uso del Producto/Medicamento**”.
- Información sobre el evento adverso grave o error en la administración de medicamentos (p. ej., signos y síntomas, datos de análisis/laboratorio, complicaciones, momento de inicio del fármaco en relación con la aparición del evento, duración del evento, tratamientos necesarios para mitigar el evento, evidencia de mejoría/desaparición del evento después de interrumpir o reducir la dosis, evidencia de reaparición del evento después de la reintroducción, resultados clínicos).
- Afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información sobre el producto (p. ej., dosis, vía de administración, n.º de NDC).

Envíe los informes de eventos adversos y errores en la administración de medicamentos, utilizando el Formulario 3500, a MedWatch de la FDA utilizando uno de los siguientes métodos:

- Complete y envíe el informe en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Complete y envíe un Formulario 3500 de la FDA con franqueo prepagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y envíelo:
 - Por correo a MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
 - Por fax al 1-800-FDA-0178.
- Llame al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de informe.

Además, proporcione una copia de todos los formularios MedWatch de la FDA a:

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ USA

Fax: 215-616-5677

Correo electrónico: dpo.usa@msd.com

El proveedor de atención médica que emite recetas o la persona designada por el proveedor son responsables de las respuestas obligatorias a las solicitudes de información de la FDA sobre eventos adversos y errores en la administración de medicamentos después de la recepción de LAGEVRIO.

*Los eventos adversos graves se definen como:

- muerte;
- un evento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente;
- una incapacidad persistente o significativa o alteración sustancial de la capacidad de realizar las funciones normales de la vida;
- un defecto congénito/de nacimiento;
- otro evento médico importante, que pueda requerir una intervención quirúrgica o médica para prevenir la muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o defecto congénito.

6.5 Otros Requisitos de Informes

Los centros y proveedores de atención médica comunicarán datos sobre utilización e información terapéuticas según las instrucciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de Embarazos

Existe un registro de embarazos que monitorea los resultados del embarazo en personas expuestas al LAGEVRIO durante el embarazo. El proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que se le informó a una persona embarazada sobre el registro de embarazos, al cual se puede acceder a través de <https://covid-pr.pregistry.com> o llamando al 1-800-616-3791. Las mujeres embarazadas expuestas al LAGEVRIO o sus proveedores de atención médica también pueden informar la exposición comunicándose con Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU., al 1-877-888-4231.

Resumen de Riesgos

Según los datos de estudios en animales, el LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de LAGEVRIO en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; 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 en animales, la administración oral de LAGEVRIO a ratas preñadas durante el período de organogénesis resultó en letalidad embrifetal y teratogenicidad a 8 veces las exposiciones en seres humanos al NHC (N4-hidroxicitidina) con la dosis humana recomendada (RHD, por sus siglas en inglés) y un crecimiento fetal reducido a ≥ 3 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD. La administración oral de LAGEVRIO a conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo una reducción del peso corporal fetal a 18 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD (consulte *Datos*). Al considerar usar LAGEVRIO en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar LAGEVRIO durante el embarazo a la persona embarazada. El LAGEVRIO solo se puede recetar a una persona embarazada después de que el proveedor de atención médica que emite recetas haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar LAGEVRIO durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar LAGEVRIO durante el

embarazo se comunicaron a la persona embarazada [*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 estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de referencia de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

La COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados maternos y fetales adversos, que incluyen preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embriofetal (EFD, por sus siglas en inglés) en ratas, se administró molnupiravir por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (Gestation Day, DG) 6 a 17. También se administró LAGEVRIO por vía oral a ratas preñadas en dosis de hasta 1,000 mg/kg/día desde los GD 6 a 17 en un estudio preliminar de EFD. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón y esqueleto axial, y variaciones en las costillas con la dosis de 1,000 mg/kg/día (8 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) y disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con ≥ 500 mg/kg/día (3 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). No hubo toxicidades en el desarrollo con ≤ 250 mg/kg/día (menos que la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron disminución del consumo de alimentos y pérdida de peso corporal, lo que resultó en el sacrificio temprano de dos de dieciséis animales en la dosis de 1,000 mg/kg/día, y disminución del aumento de peso corporal en la de 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejos, se administró molnupiravir por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400 o 750 mg/kg/día desde los GD 7 a 19. La toxicidad en el desarrollo se limitó a la reducción del peso corporal fetal con 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones humanas a NHC con la RHD). No hubo toxicidades en el desarrollo con ≤ 400 mg/kg/día (7 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron reducción del consumo de alimentos y aumento del peso corporal, y producción fecal anormal con 750 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró LAGEVRIO por vía oral a ratas hembra en dosis de hasta 500 mg/kg/día (similar a la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) desde el GD6 hasta el día de lactancia 20. No se observaron efectos en las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de LAGEVRIO o sus metabolitos en la leche humana. Se detectó NHC en el plasma de crías amamantadas de ratas en período de lactancia a las que se administró LAGEVRIO (*consulte Datos*). Se desconoce si LAGEVRIO tiene un efecto en lactantes que reciben leche materna o efectos en la producción de leche.

En función de la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas en lactantes con LAGEVRIO, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con LAGEVRIO y durante 4 días después de la dosis final. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y

durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3)*].

Datos

Cuando se administró LAGEVRIO a ratas lactantes en dosis ≥ 250 mg/kg/día en el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se detectó NHC en plasma de crías amamantadas.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Según estudios en animales, el LAGEVRIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba para la Detección del Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con LAGEVRIO, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Métodos Anticonceptivos

Mujeres

Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de LAGEVRIO [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Hombres

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que LAGEVRIO afecte a los bebés de hombres tratados con LAGEVRIO. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de LAGEVRIO.

Se desconoce el riesgo después de los tres meses posteriores a la última dosis de LAGEVRIO. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses.

El LAGEVRIO fue equívoco (ni claramente positivo ni negativo) en un ensayo de mutagenicidad *in vivo* de reticulocitos y glóbulos rojos que se usan para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas en la médula ósea. El LAGEVRIO no fue mutagénico cuando se evaluó en un segundo ensayo *in vivo* de hígado (células somáticas) y médula ósea (células somáticas y células madre) de ratas transgénicas a las que se administró LAGEVRIO durante 28 días. A diferencia de las células somáticas, las células germinales (óvulos y espermatozoides) pasan información genética de generación en generación. Un estudio planificado de células germinales testiculares masculinas de ratas transgénicas evaluará el potencial del LAGEVRIO para afectar a las crías de los machos tratados [*consulte Toxicología Preclínica (13.1)*].

8.4 Uso Pediátrico

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

Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses en ratas. No se han establecido la seguridad y la eficacia del LAGEVRIO en pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3) y Toxicología Preclínica (13.2)*].

8.5 Uso Geriátrico

En el estudio MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y tolerabilidad entre los pacientes ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes que fueron tratados con LAGEVRIO. No se recomienda hacer ajuste de dosis en función de la edad. La farmacocinética 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 ningún ajuste de la dosificación en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para NHC. La insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética de NHC. Aunque la farmacocinética de NHC no se ha evaluado en pacientes con TFGe inferior a 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) tengan un efecto significativo en la exposición a NHC [consulte *Farmacología Clínica* (12.3)].

8.7 Insuficiencia Hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosificación 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)].

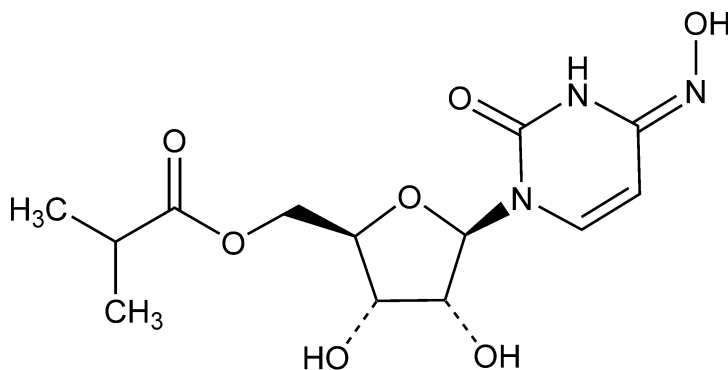
10 SOBREDOSIS

No hay experiencia humana 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 provoque la eliminación eficaz de NHC.

11 DESCRIPCIÓN

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

El nombre químico del 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 C₁₃H₁₉N₃O₇ y su peso molecular es 329.31 g/mol. Su fórmula estructural es:



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

Cada cápsula de LAGEVRIO, para uso oral, contiene 200 mg de molnupiravir y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, 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 se imprime 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 la 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 mediante la ARN polimerasa viral (nsp12) produce 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) está respaldado por datos bioquímicos y de cultivo celular, estudios de infección por SARS-CoV-2 en modelos animales y análisis de secuencias del genoma del SARS-CoV-2 en sujetos humanos tratados con LAGEVRIO.

12.2 Farmacodinámica

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

12.3 Farmacocinética

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

Luego de la administración de molnupiravir por sonda nasogástrica u orogástrica, las concentraciones de plasma de NHC en pacientes (N=5) disminuyeron dentro del rango de concentraciones de NHC luego de administrar cápsulas de molnupiravir por vía oral bajo el mismo régimen de dosificación.

Tabla 2: Farmacocinética de NHC Después de la Administración Oral Múltiple de 800 mg de LAGEVRIO cada 12 horas

	Media Geométrica del NHC (% de CV)
Farmacocinética en Pacientes	
AUC _{0-12h} (ng*h/ml)*	8260 (41.0)
C _{máx} (ng/ml)*	2330 (36.9)
C _{12h} (ng/ml)*	31.1 (124)
Farmacocinética en Sujetos Sanos	
AUC _{0-12h} (ng*h/ml)*	8330 (17.9)
C _{máx} (ng/ml)	2970 (16.8)
C _{12h} (ng/ml)	16.7 (42.8)
Razón de Acumulación en AUC	1.09 (11.8)
Absorción	
T _{máx.} (h)†	1.50 [1.00 – 2.02]
Efecto de los Alimentos	35 % de reducción en la C _{máx} , sin efecto en el AUC
Distribución	
Unión a Proteínas Plasmáticas (<i>in vitro</i>)	0 %
Volumen de Distribución Aparente (l)*	142
Eliminación	
t _{1/2} (h) eficaz	3.3
Depuración Aparente (l/h)*	76.9
Fracción de la dosis excretada en la orina durante el intervalo de tiempo de 0-12 horas	3 % (81.6 %)
Los valores se obtuvieron de un estudio de Fase 1 en sujetos sanos, a menos que se indique lo contrario.	
* Los valores se obtuvieron del análisis de la farmacocinética poblacional.	
†Mediana (mín., máx.)	

Poblaciones Específicas

Los resultados del análisis de la farmacocinética poblacional indicaron que la edad, el sexo, la raza, el origen étnico o la gravedad de la enfermedad no influyen de manera significativa en la farmacocinética de NHC.

Pacientes pediátricos

El LAGEVRIO no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

Pacientes con Insuficiencia Renal

La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para NHC. En un análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética de NHC. La farmacocinética de molnupiravir y NHC no se ha evaluado en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m² o en diálisis.

Pacientes con Deterioro de la Función Hepática

La farmacocinética de molnupiravir y NHC no se ha evaluado 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 a NHC.

Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

Los resultados del estudio *in vitro* indicaron que el 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 el 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 el molnupiravir y la medicación concomitante, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 de leve a moderada.

12.4 Microbiología

Actividad Antiviral

El NHC, el metabolito análogo de nucleósido del molnupiravir, fue activo en ensayos de cultivo celular contra el SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) con concentraciones efectivas del 50 % (valores EC₅₀) que oscilaron entre 0.67 y 2.7 µm en células A-549 y 0.32 a 2.03 µM en células Vero E6. El NHC tuvo actividad antiviral similar contra las variantes alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), Mu (B.1.621) y Omicron (B.1.1.529/BA.1.1, BA.1.1, BA.2, BA.4 and BA.5) del SARS-CoV-2 con valores medios de EC₅₀ de 0.55-3.0 µm. El NHC tuvo actividad antiviral no antagonista con remdesivir contra el SARS-CoV-2 en cultivo celular.

Resistencia

No se han identificado sustituciones de aminoácidos en el SARS-CoV-2 asociadas con la resistencia al NHC en ensayos clínicos de Fase 2 que evalúan el LAGEVRIO para el tratamiento de la COVID-19. No se han completado estudios para evaluar la selección de la resistencia a la NHC con SARS-CoV-2 en 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 al NHC. Después de 30 pasajes 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 ensayos clínicos, los cambios de aminoácidos codificados (sustituciones, eliminaciones o inserciones) fueron más propensos a detectarse en secuencias virales en sujetos tratados con LAGEVRIO en comparación con placebo. En una pequeña cantidad de sujetos, se produjeron cambios de aminoácidos en la proteína de espiga en posiciones objetivo por anticuerpos monoclonales y vacunas. Se desconoce la importancia clínica y de salud pública de estos cambios.

Resistencia cruzada

El NHC retuvo la actividad en cultivo celular contra virus con sustituciones de polimerasa (nsp 12) (p. ej., F480L, V557L y E802D) asociadas con una menor sensibilidad a remdesivir, lo que indica una falta de resistencia cruzada.

Actividad contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

La actividad antiviral del molnupiravir se ha demostrado en ratones, hámsteres y hurones debido a la infección por SARS-CoV-2 cuando la administración de la dosis se administró antes o en el plazo de 1 a 2 días después de la exposición viral. En hurones infectados con SARS-CoV-2, el molnupiravir redujo significativamente los títulos virales de SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores e inhibió por completo la propagación viral a animales de contacto no tratados. En hámsteres sirios infectados con SARS-CoV-2, el 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 una reducción significativa de los niveles de antígeno viral del SARS-CoV-2 y una menor abundancia de lesiones pulmonares en los animales tratados con molnupiravir en comparación con los controles.

Citotoxicidad in vitro

El NHC, el metabolito análogo de nucleósido del molnupiravir, tuvo citotoxicidad variable contra diferentes tipos de células de mamíferos con valores de CC₅₀ que oscilaron entre 7.5 µm (línea celular CEM linfocitoide humana) y >100 µm, en ensayos de exposición de 3 días. Molnupiravir inhibió la proliferación de células progenitoras de médula ósea humana con valores de CC₅₀ de 24.9 µm y 7.7 µm para la proliferación de células progenitoras eritroides y mieloides, respectivamente, en ensayos de formación de colonias de 14 días.

Reaparición del ARN vírico

Se observaron aumentos posteriores al tratamiento en los niveles de excreción del ARN del virus SARS-CoV-2 (es decir, reaparición del ARN vírico) en muestras nasofaríngeas los días 10, 15 y/o 29 en un subgrupo de receptores de LAGEVRIO y placebo en el ensayo MOVE-OUT de fase 3. Aproximadamente el 1 % tanto de los receptores de LAGEVRIO como de placebo mostraron síntomas de recurrencia de la COVID-19 coincidiendo con la reaparición de los niveles de ARN vírico en las muestras nasofaríngeas.

La reaparición del ARN vírico posterior al tratamiento no se asoció con el criterio de valoración clínico principal de hospitalización o muerte hasta el día 29 tras el curso del tratamiento único de 5 días con LAGEVRIO. Esta reaparición del ARN vírico posterior al tratamiento tampoco se asoció con la detección de virus infecciosos en cultivos celulares de muestras nasofaríngeas obtenidas mediante hisopo.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Molnupiravir no fue carcinógeno en un estudio de carcinogénesis oral de 6 meses en ratones RasH2 transgénico (Tg.RasH2) en ninguna de las dosis evaluadas (30, 100 o 300 mg/kg/día).

Mutagénesis

El Molnupiravir y el NHC fueron positivos en el ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* (ensayo de Ames) con y sin activación metabólica. El molnupiravir se estudió en dos modelos de mutagenicidad *in vivo* en roedores. El ensayo *in vivo* de mutagenicidad de fosfatidilinositol glicano de clase A (phosphatidylinositol glycan class A, Ptg-a) dio resultados dudosos. El molnupiravir fue negativo en el ensayo *in vivo* de mutagenicidad transgénica en roedores Big Blue® (cII Locus). El molnupiravir fue negativo para la inducción de daño cromosómico en ensayos de micronúcleos *in vitro* (con y sin activación metabólica) y de micronúcleos de ratas *in*

vivo. Para evaluar los efectos en las células germinales, se planifica un ensayo de mutagenicidad de células germinales masculinas de roedores transgénicos.

En función de todos los datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento (5 días), el molnupiravir es de bajo riesgo de genotoxicidad.

Deterioro de la Fertilidad

No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño en el apareamiento ni en el desarrollo embrionario temprano cuando se administró molnupiravir a ratas machos o hembra en exposiciones al NHC alrededor de 2 y 6 veces la exposición, respectivamente, la exposición al NHC con la RHD.

13.2 Toxicología o Farmacología Animal

Se observaron cambios en la toxicidad en huesos y cartílagos que provocaron una alteración de la transformación del cartílago de crecimiento en hueso nuevo en el fémur y la tibia de ratas en un estudio de toxicidad de 3 meses con ≥ 500 mg/kg/día (5 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). No hubo toxicidad en huesos y cartílagos en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratas con dosis de hasta 500 mg/kg/día (4 y 8 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD en hembras y machos, respectivamente), en perros que recibieron dosis por 14 días de hasta 50 mg/kg/día (similar a la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) o en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones con dosis de hasta 2,000 mg/kg/día (19 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD).

El cartílago de crecimiento no está presente en los esqueletos maduros; por lo tanto, los hallazgos en huesos y cartílagos no son relevantes para los seres humanos adultos, pero pueden ser relevantes para los pacientes pediátricos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

Se observó toxicidad reversible de la médula ósea relacionada con la dosis que afectaba a todas las líneas celulares hematopoyéticas en perros con dosis ≥ 17 mg/kg/día (menos que la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Se observaron disminuciones leves en los recuentos de células sanguíneas periféricas y plaquetas después de 7 días de tratamiento con LAGEVRIO que progresaron a cambios hematológicos más graves después de 14 días de tratamiento. No se observó toxicidad hematológica ni en la médula ósea en un estudio de toxicidad de 1 mes en ratones con dosis de hasta 2,000 mg/kg/día (19 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) y un estudio de toxicidad de 3 meses en ratas con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día (9 y 15 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD en hembras y machos, respectivamente).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan esta EUA se basan en datos de 1,433 sujetos aleatorizados en el ensayo MOVE-OUT de Fase 3 (NCT04575597). MOVE-OUT es un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que estudia el LAGEVRIO para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderada que corren el riesgo de progresar a COVID-19 grave u hospitalización. Los sujetos elegibles tenían 18 años o más y tenían uno o más factores de riesgo predefinidos para la progresión de la enfermedad: más de 60 años, diabetes, obesidad (IMC ≥ 30), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. El estudio incluyó sujetos sintomáticos no vacunados contra el SARS-CoV-2 y que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y aparición de síntomas dentro de los 5 días de la aleatorización. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir 800 mg de LAGEVRIO o placebo por vía oral dos veces al día durante 5 días.

En el inicio, en todos los sujetos aleatorizados, la mediana de edad fue de 43 años (rango: de 18 a 90); el 17 % de los sujetos tenía más de 60 años y el 3 % tenía 75 años o más; el 49 % de los sujetos eran hombres; el 57 % eran de raza blanca, 5 % de raza negra o afroamericanos, 3 %

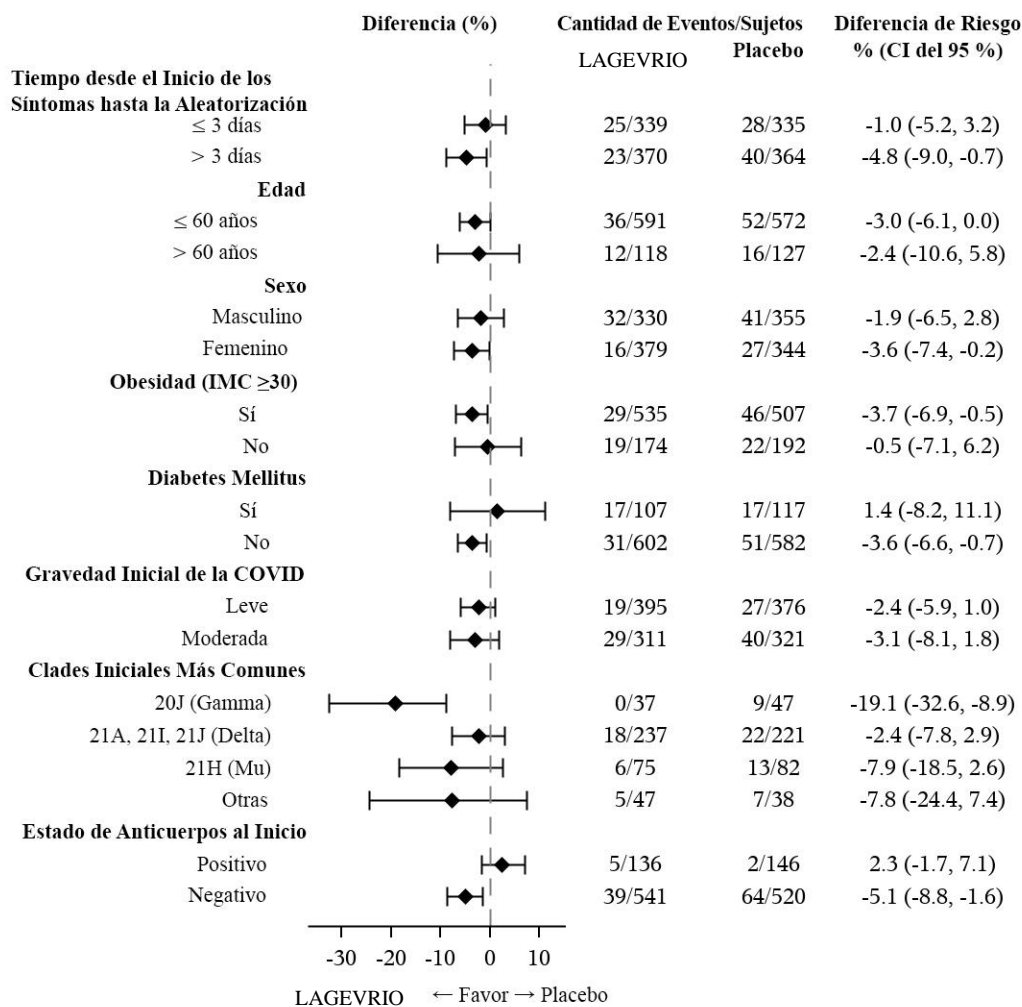
asiáticos, 50 % hispanos o latinos. La mayoría de los sujetos se inscribieron en centros de América Latina (46 %) y Europa (33 %); 12 % se inscribieron en África, 6 % se inscribieron en América del Norte y 3 % se inscribieron en Asia. El 48 % de los sujetos recibió LAGEVRIO o placebo dentro de los 3 días de la aparición de los síntomas de COVID-19. Los factores de riesgo más frecuentes fueron obesidad (74 %), más de 60 años de edad (17 %) y diabetes (16 %). Entre 792 sujetos (55 % del total de la población aleatorizada) con resultados iniciales disponibles de identificación de variante/clado de SARS-CoV-2, 58 % estaban infectados con Delta (estirpes B.1.617.2 y AY), 20 % estaban infectados con Mu (B.1.621), 11 % estaban infectados con Gamma (P.1) y el resto estaban infectados con otras variantes/clados. En general, las características demográficas y de la enfermedad iniciales estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

La Tabla 3 proporciona los resultados del criterio de valoración principal (el porcentaje de sujetos que fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 por 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: más de 60 años de edad, diabetes, obesidad (IMC ≥ 30), enfermedad renal crónica, afecciones cardíacas graves, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer activo. Consulte la Figura 1 para ver los resultados de ciertos subgrupos. Estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios. Los datos no están disponibles en ciertos subgrupos de sujetos que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, según lo definido por los CDC.

Tabla 3. Resultados de Eficacia en Adultos no Hospitalizados con COVID-19*

LAGEVRIO (N = 709)	Placebo (N = 699)	Diferencia de Riesgo Ajustada % (CI del 95 %)
n (%)	n (%)	
Hospitalización por cualquier causa ≥ 24 horas por atención aguda 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 %)	
<p>*La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis provisional planificado de 762 sujetos. En el análisis provisional, el 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 de -6.8 % con un IC del 95 % de (-11.3 %, -2.4 %) y valor de p bilateral = 0.0024.</p> <p>La reducción del riesgo relativo ajustado de LAGEVRIO en comparación con el placebo para todos los sujetos aleatorizados fue del 30 % (IC del 95 %: 1 %, 51 %).</p> <p>Los análisis se ajustan según el factor de estratificación del tiempo de aparición de los síntomas de COVID-19 (≤ 3 días frente a >3 [4-5] días).</p>		

Figura 1. Resultados de Eficacia de Subgrupos en Adultos no Hospitalizados con COVID-19: Todos los Sujetos Aleatorizados



El intervalo de confianza correspondiente se basa en el método de Miettinen y Nurminen. La población con intención de tratar modificada es la población de análisis de eficacia. Las muestras de suero iniciales se evaluaron con el ensayo anti-N de Roche Elecsys para evaluar 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:

Contenido	Descripción	Presentación	NDC
200 mg de molnupiravir	Cápsulas de color Naranja Suecia opaco, con logotipo corporativo y el número "82" impresos en tinta blanca	Frascos de 40 unidades	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07 NDC-0006-5055-09

Almacenamiento y Manipulación

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

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Como profesional de atención de la salud que emite recetas, debe comunicar al paciente o cuidador la información de acuerdo con la "HOJA DE DATOS PARA PACIENTES Y CUIDADORES" y documentar que se proporcionó esa información. Se debe proporcionar una copia de esta Hoja de Datos a los pacientes o cuidadores antes de recibir LAGEVRIO [*consulte el Recuadro*].

Reacciones de Hipersensibilidad

Se debe comunicar a los pacientes que se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de LAGEVRIO y que se debe discontinuar el fármaco y notificar al proveedor de atención médica ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u otra reacción cutánea, latidos cardíacos acelerados, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera la presencia de angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua, del rostro, opresión de la garganta, ronquera), u otros síntomas de 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 potencial para procrear que informen a su proveedor de atención médica 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 con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante mientras toman LAGEVRIO y durante 4 días después de la última dosis.

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que LAGEVRIO afecte a los bebés de hombres tratados con LAGEVRIO. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen 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 después de los 3 meses posteriores a la última dosis de LAGEVRIO. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Riesgo de la Toxicidad en Huesos y Cartílagos

El LAGEVRIO no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, ya que puede afectar el crecimiento óseo y la formación de cartílagos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

Registro de Embarazos

Existe un registro de embarazos que monitorea los resultados del embarazo en personas expuestas al LAGEVRIO durante el embarazo. Fomente la participación y aconseje a las pacientes sobre cómo pueden inscribirse en el registro de embarazos a través de <https://covid-pr.pregistry.com> o llamando al número 1-800-616-3791. Aconseje a las pacientes que han tomado LAGEVRIO durante el embarazo que informen su embarazo a Merck Sharp & Dohme Corp LLC, NJ EE. UU., al 1-877-888-4231 o a pregnancyreporting.msd.com [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Lactancia

No se recomienda amamantar durante el tratamiento con LAGEVRIO ni los 4 días posteriores a la última dosis de LAGEVRIO. Aconseje a las personas en período de lactancia que consideren interrumpir la lactancia y que consideren extraerse leche materna y desecharla 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 pueden tomar LAGEVRIO con o sin alimentos. Aconseje a los pacientes que traguen las cápsulas de LAGEVRIO enteras y que no las abran, rompan ni trituren. Indique a los pacientes que, si omiten una dosis de LAGEVRIO dentro de las 10 horas del momento en que se toma habitualmente, deben tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regular. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar una dosis omitida [*consulte Posología y Administración (2.2)*].

El contenido de las cápsulas de LAGEVRIO se puede mezclar con agua y administrarse por sonda NG/OG. Indique a los pacientes que sigan las instrucciones descritas en la hoja informativa para pacientes y cuidadores [*consultar Posología y Administración (2.3)*].

Alerte al paciente sobre la importancia de completar todo el curso de tratamiento de 5 días y de continuar el aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 [*consulte Posología y Administración (2.1)*].

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 & Dome LLC
Rahway, NJ 07065 USA

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent
Copyright © 2021-2023 Merck & Co, Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus filiales.
Todos los derechos reservados.
usfshcp-mk4482-c-2302r007
US-ANV-00371