

ANNEX I

**BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH, BEDINGUNGEN
ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND ZIELPOPULATION
UND BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT, ADRESSIERT AN
DIE MITGLIEDSTAATEN**

FÜR

**NICHT ZUGELASSENES PRODUKT
Lagevrio (Molnupiravir)**

VERFÜGBAR ZUR ANWENDUNG

1. ARZNEIMITTEL ZUR ANWENDUNG

- **Name des Arzneimittels zur Anwendung: Lagevrio**
- **Wirkstoff(e): Molnupiravir**
- **Darreichungsform: Kapsel**
- **Art der Anwendung: Zum Einnehmen**
- **Stärke: 200 mg**

2. NAME UND ADRESSE DER FIRMA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Kontakt in Österreich:

Merck Sharp & Dohme GmbH
THE ICON VIENNA
Wiedner Gürtel 9-13
1100 Wien
Tel.: +43 (0)1 260 440
Fax: +43 (0)1 260 44 – 444
E-Mail: dpoc_austria@merck.com

3. ZIELPOPULATION

Lagevrio ist angezeigt zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

4. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

5. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH

5.1 Dosierung

- **Dosierungsempfehlung und Dauer der Behandlung**

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt 800 mg (vier 200mg-Kapseln) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

Lagevrio sollte sobald wie möglich nach Diagnostizierung von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden.

- **Spezielle Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lagevrio bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

- **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Lagevrio 200 mg Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerdrücken.

5.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 5.11).

5.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Molnupiravir bei Menschen mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Molnupiravir durchgeführt. Basierend auf den begrenzten vorliegenden *In-vitro*-Daten wurden keine substanziellen Risiken für klinisch wichtige Arzneimittelwechselwirkungen bei einer Dosierung von 800 mg Molnupiravir alle 12 Stunden über 5 Tage identifiziert.

5.5 Schwangerschaft und Stillzeit

- **Gebärfähige Frauen**

Gebärfähige Frauen müssen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach der letzten Dosis von Lagevrio eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- **Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lagevrio bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Ratten während des Zeitraums der Organogenese führte beim 7,5-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD) zu embryofetaler Sterblichkeit und Teratogenität und beim $\geq 2,9$ -Fachen der menschlichen N-Hydroxy-Cytidin(NHC)-Exposition bei RHD zu reduziertem Wachstum des Fötus.

Orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese führte beim 18-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD zu reduziertem Körpergewicht der Föten. Der Sicherheitsabstand bei NOEL zur menschlichen NHC Exposition

beträgt das 0,8-Fach bzw. 6,5-Fache der RHD bei Ratten bzw. Kaninchen. Dennoch wurde maternale Toxizität sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen bei allen Dosierungen beobachtet, bei denen Entwicklungstoxizität auftrat, ein stoffbezogener Effekt kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Lagevrio wird nicht während der Schwangerschaft und nicht bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, empfohlen.

- **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Lagevrio oder einer der Bestandteile von Lagevrio beim Menschen in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf die Milchproduktion oder einen Einfluss auf den gestillten Säugling hat. Es wurden keine Laktationsstudien mit Molnupiravir bei Tieren durchgeführt.

Wegen der Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen von Lagevrio auf den gestillten Säugling sollte das Stillen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrochen werden.

- **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Molnupiravir auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten gab es keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität beim 2- bzw. 6- Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD.

5.6 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.7 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit Lagevrio beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosis mit Lagevrio sollte generelle supportive Maßnahmen, einschließlich die Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten, umfassen. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse eine effektive Eliminierung von NHC bewirkt.

5.8 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

5.9 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

5.11 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Croscarmellose Natrium
Hydroxypropyl-Cellulose
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Gereinigtes Wasser

Kapselhülle:
Hypromellose
Titandioxid
Rotes Eisenoxid

Drucktinte:
Kaliumhydroxid
Schellack
Titandioxid

6. WEITERE INFORMATIONEN

- Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindelgefühl (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, ÖSTERREICH Fax: +43 (0) 50 555 36207 <http://www.basg.gv.at>, anzuzeigen.

- Zusammenfassung relevanter Pharmakologischer Eigenschaften**

Wirkmechanismus

Molnupiravir liegt als Prodrug vor und wird zum Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxy-Cytidin (NHC) metabolisiert. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch wirksamen Ribonukleosid-Triphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet.

Antivirale Aktivität

In Zellkulturversuchen war NHC gegen SARS-CoV-2 aktiv, wobei die Werte für die mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) in den Zellkulturen der A-549 Zellen im Bereich zwischen 0,67 und 2,66 µM und in den Zellkulturen der Vero E6 Zellen zwischen 0,32 und 2,03 µM lagen. NHC zeigte eine ähnliche Aktivität gegen die SARS-CoV-2-Varianten B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) mit EC₅₀-Werten von 1,59, 1,77, 1,32 bzw. 1,68 µM.

Resistenz

Studien, die Resistenzen gegenüber NHC bei SARS-CoV-2 in der Zellkultur und in klinischen Studien untersuchen, sind noch nicht abgeschlossen. *In-vitro*-Studien zur Selektion von Resistenzen mit anderen Coronaviren (Murines Hepatitis Virus and MERS-CoV) zeigten eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber NHC. Nach 30 Passagen wurde in der Zellkultur nur eine 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit beobachtet und es wurden keine Aminosäure-Substitutionen, die mit NHC-Resistenz assoziiert sind, identifiziert. NHC behielt *in vitro* die Aktivität gegen SARS-CoV-2 und rekombinante Maus-Hepatitis-Viren mit Polymerase-Substitutionen (z. B. F480L, V557L und E802D), die mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir assoziiert sind, was auf fehlende Kreuzresistenz hinweist.

• **Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften**

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten basieren auf der Interim-Analyse der Daten von 775 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVE-OUT-Studie. MOVE-OUT war eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bei nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit laborbestätigter COVID-19-Infektion.

Geeignete Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 5 Tage alle 12 Stunden oral 800 mg Lagevrio oder Placebo.

Zum Studienbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (Spanne: 18 bis 88 Jahre); 14 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und 3 % waren über 75 Jahre alt; 52 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts; 52 % waren weißer Hautfarbe, 6 % schwarzer Hautfarbe oder Afro-Amerikaner, 2 % waren asiatischer Abstammung; 58 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Neunundvierzig Prozent der Studienteilnehmer erhielten Lagevrio oder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (77 %), 60 Jahre oder älter (14 %) und Diabetes (14 %). Insgesamt waren Demographie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts (den Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben).

Tabelle 2: Interim-Ergebnisse zur Wirksamkeit bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19

	Lagevrio (N=385)	Placebo (N=377)	Risiko- Differenz*	p-Wert[†]
	n (%)	n (%)	(95% CI)	

Allgemeine Hospitalisierungen oder Todesfälle bis Tag 29[‡]	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Hospitalisierung	28 (7,3 %)	52 (13,8 %)		
Tod	0 (0 %)	8 (2,1 %)		
Unbekannt [§]	0 (0 %)	1 (0,3 %)		

* Risiko-Differenz von Molnupiravir – Placebo basierend auf der Miettnin/Nurminen Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert. Relative Risikoreduktion von Molnupiravir verglichen mit Placebo beträgt 52 % (95% KI: 33%, 80%) basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert.

[†] 1-seitiger p-Wert

[‡] Definiert als ≥ 24 Stunden Akutversorgung im Krankenhaus oder einer Einrichtung zur Akutversorgung (z. B. Notaufnahme).

[§] Studienteilnehmer mit unbekanntem Status zu Tag 29 wurden in der Wirksamkeitsanalyse als Outcome mit allgemeiner Hospitalisierung oder Tod gewertet.

Hinweis: Alle Studienteilnehmer, die bis Tag 29 verstarben, wurden vor ihrem Tod hospitalisiert.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren konsistent zwischen den Subgruppen, einschließlich Alter (> 60 Jahre), risikobedingende Erkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes) und SARS-CoV-2-Varianten. In der Subgruppe der Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden (etwa 18 %; was auf eine aktuelle oder frühere Infektion hinweist), gab es keinen Unterschied im Hinblick auf den primären Endpunkt zwischen Molnupiravir- und Placebo-Gruppe.

7. BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

Stand: 19.11.2021

UPDATE AUS DEM MÄRZ 2022

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Anwendung von Lagevrio wurden berichtet (siehe unten). Sollten Anzeichen oder Symptome einer klinisch relevanten Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, ist Lagevrio sofort abzusetzen und entsprechende therapeutische Maßnahmen, inklusive medikamentöser Therapie, sind zu initiieren.

Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, die im Dokument oben nicht aufgelistet sind, wurden im Rahmen von weltweiten Beobachtungen nach Markteinführung berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktion, Angioödem

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erythem, Hautausschlag, Urtikaria