

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lagevrio 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje molnupiravirum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

K perorálnímu podání.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

U přípravku Lagevrio byly hlášeny hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce, okamžitě přerušte léčbu přípravkem Lagevrio a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou péči.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě omezených dostupných údajů nebyly zjištěny žádné lékové interakce. S molnupiravirem nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí. Molnupiravir je před dosažením systémové cirkulace hydrolyzován na N4-hydroxycytidin (NHC). Vstřebávání NHC a metabolizace na NHC-TP jsou zprostředkovávány stejnými procesy, které se účastní endogenního metabolismu pyrimidinu. NHC není substrátem hlavních enzymů metabolizujících léčiva nebo transportérů. Na základě *in vitro* studií, ani molnupiravir, ani NHC nejsou inhibitory ani induktory hlavních enzymů metabolizujících léčiva nebo transportérů. Proto se má za to, že potenciál molnupiraviru nebo NHC k interakcím se současně podávaným léčivy není pravděpodobný.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

Není známo, zda jsou molnupiravir nebo jakékoli metabolity molnupiraviru přítomny v mateřském mléce, zda mají vliv na tvorbu mléka nebo zda mají vliv na kojené dítě. NHC byl detekován v plazmě kojených mláďat laktujících potkanů, kterým byl podáván molnupiravir (viz bod 5.3).

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Data z hodnocení fáze 3 u subjektů s mírným nebo středně těžkým onemocněním COVID-19 léčených molnupiravirem (n=710) ukázala, že nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 1 % subjektů) hlášenými během léčby a 14 dní po poslední dávce byly průjem (2 %), nauzea (1 %) a závrať (1 %), přičemž všechny byly stupně 1 (mírné) nebo stupně 2 (středně závažné).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v hodnocení fáze 3 a po uvedení na trh jsou níže uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabulka 1: tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	závrať
Méně časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	průjem, nauzea
Méně časté	zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	Angioedém, erytém, vyrážka, urtikaria, pruritus

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky, prosím, nahlaste společnosti MSD na telefonní číslo +420277026000 nebo zašlete na adresu dpoc_czechslovak@merck.com. Prosím uveďte identifikační číslo léčebného programu 4482-PLPA-003. Máte-li nějaké dotazy nebo požadujete-li další informace, kontaktujte nás, prosím, na uvedených kontaktech.

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AB18.

Mechanismus účinku

Molnupiravir je prolečivo, které se metabolizuje na nukleosidový analog cytidinu, ribonukleosidový analog N4-hydroxycytidin (NHC), který se distribuuje do buněk, kde je fosforylován za vzniku farmakologicky aktivního ribonukleosidtrifosfátu (NHC-TP). NHC-TP působí mechanismem známým jako zahlcení replikačního procesu. Inkorporace NHC-TP do virové RNA virovou RNA polymerázou vede k akumulaci chyb ve virovém genomu, což vede k inhibici replikace.

Antivirová aktivita

NHC byl aktivní ve stanoveních na buněčných kulturách proti SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) s 50% účinnými koncentracemi (EC_{50}) v rozmezí mezi 0,67 a 2,66 μ M v buňkách A-549 a mezi 0,32 a 2,03 μ M v buňkách Vero E6. NHC má podobnou antivirovou aktivitu proti variantám SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) a Omikron (BA.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.4 a BA.5) se středními hodnotami EC_{50} 0,55 – 2,95 μ M. Pokud se NHC testoval proti SARS-CoV-2 v kombinaci s abakavirem, emtricitabinem, hydroxychlorochinem, lamivudinem, nelfinavirem, remdesivirem, ribavirinem, sofosbuvirem nebo tenofovirem nebyl na *in vitro* antivirovou aktivitu NHC pozorován žádný vliv.

Farmakodynamické účinky

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

Rezistence

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické údaje jsou založeny na datech od 1 433 randomizovaných subjektů hodnocení fáze 3 nazvané MOVE-OUT. Hodnocení MOVE-OUT bylo randomizované, placebem kontrolované dvojitě zaslepené klinické hodnocení hodnotící molnupiravir při léčbě nehospitalizovaných pacientů s mírným nebo středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří byli ohroženi progresí do závažného onemocnění COVID-19 a/nebo hospitalizací. **Zařazovány byly subjekty ve věku 18 let a starší s jedním nebo více předem definovanými rizikovými faktory progresse onemocnění: 60 let věku nebo starší, diabetes, obezita (BMI >30), chronické onemocnění ledvin, závažná onemocnění srdce, chronická obstrukční plicní nemoc nebo aktivní rakovina. Studie zahrnovala symptomatické subjekty neočkované proti SARS-CoV-2, které měly laboratorně potvrzenou infekci SARS-CoV-2 a nástup příznaků do 5 dnů po zařazení.** Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do skupiny léčené 800 mg přípravku Lagevrio nebo placebem perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní.

Na začátku byl u všech randomizovaných subjektů medián věku 43 let (rozmezí: 18 až 90 let); 17 % subjektů bylo ve věku 60 let nebo starších a 3 % bylo starší 75 let; 49 % subjektů byli muži; 57 % byli běloši, 5 % černoši nebo Afroameričané, 3 % Asijci; 50 % byli Hispánci nebo Latino. Většina

subjektů byla zapsána z míst v Latinské Americe (46 %) a Evropě (33 %); 12 % bylo zapsáno v Africe, 6 % bylo zapsáno v Severní Americe a 3 % bylo zapsáno v Asii. Čtyřicet osm procent subjektů dostalo přípravek Lagevrio nebo placebo do 3 dnů od nástupu příznaků COVID-19. Nejčastějšími rizikovými faktory byla obezita (74 %), 60 let věku nebo více (17 %) a diabetes (16 %). Mezi 792 subjekty (55 % celkové randomizované populace) s dostupnými výchozími výsledky identifikace varianty/kladu SARS-CoV-2 bylo 58 % infikováno variantou Delta (liniemi B.1.617.2 a AY), 20 % bylo infikováno variantou Mu (B.1.621), 11 % bylo infikováno variantou Gamma (P.1) a zbývajících byli infikováni jinými variantami/klady. Celkově byly výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci mezi léčebnými skupinami dobře vyvážené.

Tabulka 2 uvádí výsledky primárního cílového parametru (procento subjektů, které z jakékoli příčiny byly hospitalizovány nebo zemřely do 29. dne).

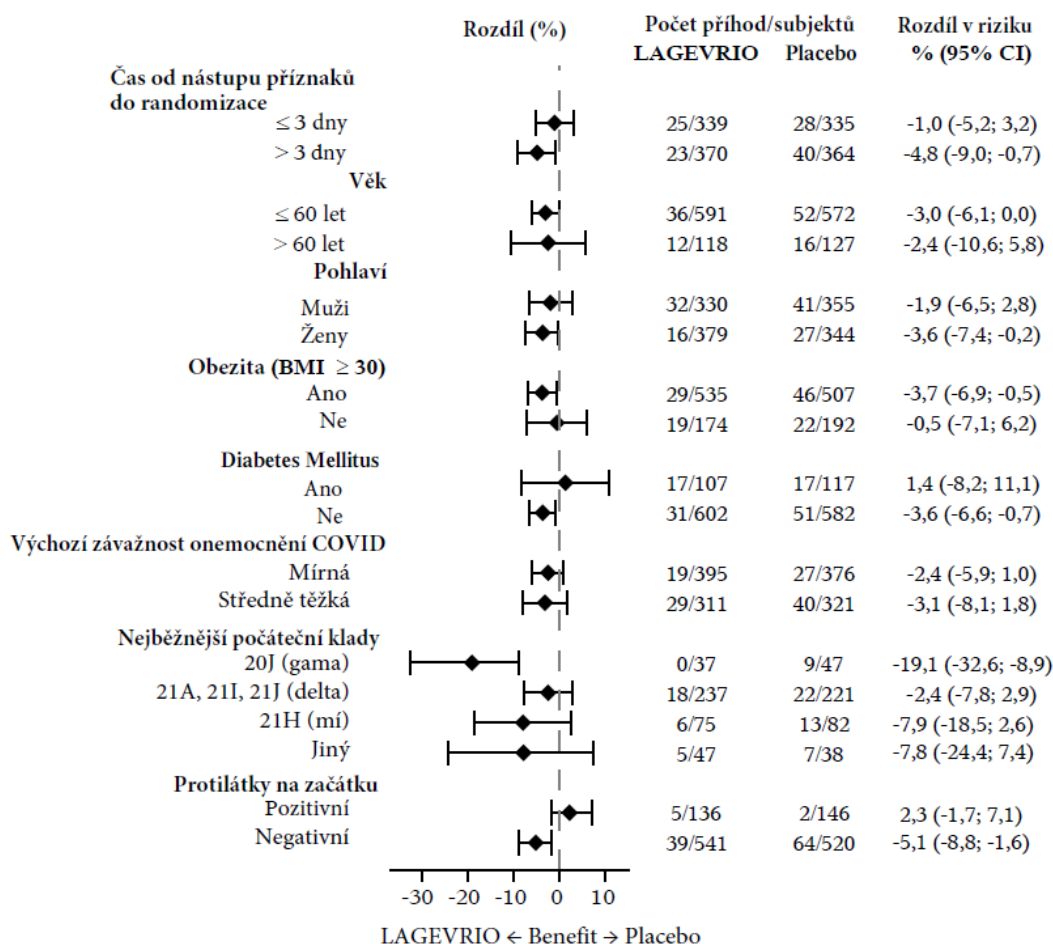
Tabulka 2: výsledky účinnosti u nehospitalizovaných dospělých s COVID-19

Průběžné výsledky				
	Lagevrio (N=385) n (%)	Placebo (N=377) n (%)	Rozdíl v riziku* (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p [†]
Hospitalizace nebo úmrtí ze všech příčin do 29. dne[‡]	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	-6,8 % (-11,3 %; -2,4 %)	0,0012
Hospitalizace	28 (7,3 %)	52 (13,8 %)		
Úmrtí	0 (0 %)	8 (2,1 %)		
Není známo [§]	0 (0 %)	1 (0,3 %)		
Analýza všech randomizovaných subjektů				
	Lagevrio (N=709) n (%)	Placebo (N=699) n (%)	Rozdíl v riziku* (95% interval spolehlivosti)	
Hospitalizace nebo úmrtí ze všech příčin do 29. dne	48 (6,8 %)	68 (9,7 %)	-3,0 % (-5,9 %, -0,1 %)	
Hospitalizace [‡]	48 (6,8 %)	67 (9,6 %)		
Úmrtí	1 (0,1 %)	9 (1,3 %)		
Není známo [§]	0 (0 %)	1 (0,1 %)		
* Rozdíl v riziku mezi molnupiravirem a placebem založený na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikované podle doby nástupu příznaků onemocnění COVID-19 (≤ 3 dny vs. > 3 [4-5] dny). [†] Jednostranná hodnota p [‡] Definováno jako ≥ 24 hodin intenzivní péče v nemocnici nebo na jednotce intenzivní péče (např. pokoj bezodkladné péče). [§] Subjekty s neznámým stavem k 29. dni se v analýze účinnosti počítají jako hospitalizace nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Poznámka: všechny subjekty, které zemřely do 29. dne, byly před smrtí hospitalizovány. Pro subjekty v průběžné analýze: Relativní snížení rizika u molnupiraviru ve srovnání s placebem je 48 % (95% CI: 20 %, 67 %) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody stratifikované podle doby nástupu příznaků COVID-19 (≤ 3 dny vs. > 3 [4-5] dnů).				

Pro všechny randomizované subjekty: Relativní snížení rizika u molnupiraviru ve srovnání s placebem je 30 % (95% CI: 1 %, 51 %) na základě Cochranovy-Mantelovy-Haenszelovy metody stratifikované podle doby nástupu příznaků COVID-19 (≤ 3 dny vs. > 3 [4-5] dnů).

Výsledky účinnosti byly konzistentní u většiny podskupin (obrázek 1).

Obrázek 1. Výsledky účinnosti dle podskupin u nehospitalizovaných dospělých s COVID-19 – všechny randomizované subjekty



Odpovídající interval spolehlivosti je založen na Miettinenově a Nurminenově metodě.

Modifikovaná populace všech zařazených pacientů (*intent-to-treat population*) je populace z analýzy účinnosti.

Základní vzorky séra byly hodnoceny testem Roche Elecsys anti-N, testem přítomnosti protilátek (IgM, IgG a IgA) proti nukleokapsidovému proteinu SARS-CoV-2.

Výsledky těchto analýz podskupin jsou považovány za informativní.

Pediatrická populace

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

Opětné zvýšení hladin virové RNA (viral RNA rebound)

V hodnocení fáze 3 MOVE-OUT u podskupiny užívající přípravek Lagevrio a u příjemců placeba bylo po léčbě pozorováno zvýšení hladiny vylučování RNA SARS-CoV-2 (*viral RNA rebound*) v nazofaryngeálních vzorcích v 10. dni, 15. dni a/nebo 29. dni. Přibližně 1 % příjemců přípravku

Lagevrio i placebo mělo známky rekurentních příznaků COVID-19 ve stejné době, kdy se zvýšila hladina virové RNA v nazofaryngeálních vzorcích.

Opětovné zvýšení hladin virové RNA po léčbě nebylo spojeno s primárním klinickým výsledkem hospitalizace nebo úmrtí do 29. dne po jedné 5denní kúře léčby přípravkem Lagevrio. Opětovné zvýšení hladin virové RNA po léčbě také nebylo spojeno s detekcí buněčné kultury infekčního viru ve vzorcích nazofaryngeálních výtěrů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

Geometrická střední hodnota NHC (%CV)		
AUC _{0-12hod} (ng×h/ml)*	C _{max} (ng/ml) [†]	C _{12h} (ng/ml)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)
%CV: geometrický variační koeficient.		
*Hodnoty byly získány z populační farmakokinetické analýzy.		
[†] Hodnoty byly získány ze studie fáze 1 u zdravých subjektů.		

Absorpce

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

Vliv jídla na perorální absorpci

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

Molnupiravir lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

NHC se neváže na plasmatické proteiny.

Metabolismus

Molnupiravir je před dosažením systémové cirkulace hydrolyzován na NHC.

Příjem a metabolismus NHC jsou zprostředkovány stejnými cestami zapojenými do metabolismu endogenního pyrimidinu. NHC není substrátem hlavních enzymů nebo transportérů metabolizujících léky. Molnupiravir ani NHC nejsou inhibitory ani induktory hlavních enzymů nebo transportérů metabolizujících léky.

Eliminace

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

Další zvláštní populace

Pohlaví, rasa, věk

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

Pediatrickí pacienti

Přípravek Lagevrio nebyl u pediatrických pacientů hodnocen.

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

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

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

Karcinogeneze

V 6měsíční perorální studii karcinogenity u RasH2 transgenních (Tg.RasH2) myší nebyl molnupiravir karcinogenní v žádné testované dávce (30, 100 nebo 300 mg/kg/den).

Mutagenese

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

Zhoršená plodnost

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

Vývoj

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů byl molnupiravir podáván perorálně březím potkanům v dávkách 0, 100, 250 nebo 500 mg/kg/den od 6. do 17. dne březosti. Molnupiravir byl rovněž podáván perorálně březím potkanům v dávkách až 1000 mg/kg/den od 6. do 17. dne březosti v předběžné studii embryofetálního vývoje. Vývojové toxicity zahrnovaly post-implantační ztráty, malformace oka, ledvin a osově kostry a změny žeber při dávkách 1000 mg/kg/den (expozice 8násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka) a snížené hmotnosti plodů a opožděnou osifikaci při dávce ≥ 500 mg/kg/den (expozice 3násobku dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka). Při dávce ≤ 250 mg/kg/den (méně než je expozice NHC při doporučované dávce pro člověka) se žádné vývojové toxicity neobjevily. Mateřské toxicity zahrnovaly snížený příjem potravy a úbytek tělesné hmotnosti, což vedlo k časnému úhynu jednotlivých zvířat při dávce 1000 mg/kg/den a ke sníženému přibývání na váze při dávce 500 mg/kg/den.

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

V prenatalní a postnatalní vývojové studii byl molnupiravir podáván perorálně samicím potkanů v dávkách až 500 mg/kg/den (2násobek dávky NHC nad doporučovanou dávku pro člověka) od 6. dne gestace (GD) do 20. dne laktace. U potomků nebyly pozorovány žádné účinky. Když byl molnupiravir podáván laktujícím potkanům v dávce ≥ 250 mg/kg/den, NHC byl detekován v plazmě kojených mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Sodná sůl kroskarmelózy (E468)

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Magnesium-stearát (E470b)

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Obal tobolek:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust:

Butylalkohol

Dehydratovaný alkohol

Isopropylalkohol

Hydroxid draselný

Propylenglykol (E1520)

Čištěná voda

Šelak

Silný roztok amoniaku

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PLGB 53095/0089

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. července 2024