Переклад тексту Інформаційного листка для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними українською мовою, засвідчений підписом уповноваженої особи (Григор'єва М.А.), що виступає від імені Заявника	**До Реєстраційного посвідчення № UA/19184/01/01 від 26.01.2022** **ЗМІНИ ВНЕСЕНО** **Наказ Міністерства охорони здоров'я України** 30.09.2026 № 1454

Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними
Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату ЛАГЕВРІО (молнупіравір), капсули, для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19)

Яку найважливішу інформацію я повинен знати про ЛАГЕВРІО?
ЛАГЕВРІО може спричинити серйозні побічні реакції, включаючи:

- **ЛАГЕВРІО може завдати шкоди вашій ненародженій дитині. Невідомо, чи може ЛАГЕВРІО завдати шкоди вашій дитині, якщо ви приймаєте ЛАГЕВРІО під час вагітності.**
  - ЛАГЕВРІО не рекомендується застосовувати під час вагітності.
  - Застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності не досліджувалося. ЛАГЕВРІО досліджували тільки на вагітних тваринах. При застосуванні ЛАГЕВРІО для вагітних тварин, ЛАГЕВРІО завдавав шкоди їхньому ненародженому потомству.
  - Ви та ваш медичний працівник можете вирішити, чи вам слід приймати ЛАГЕВРІО під час вагітності, якщо недоступні інші варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені Управлінням по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA), або вони клінічно недоцільні для вас.
  - Якщо ви та ваш медичний працівник вирішили, що вам слід приймати ЛАГЕВРІО під час вагітності, ви та ваш медичний працівник повинні обговорити відому та потенційну користь та потенційні ризики прийому ЛАГЕВРІО під час вагітності.

Для осіб, які можуть завагітніти:

- Ви повинні використовувати надійний метод контролю народжуваності (контрацепції) належним чином та постійно під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО. Обговоріть з вашим лікарем надійні методи контролю народжуваності.
- Перед початком лікування препаратом ЛАГЕВРІО ваш медичний працівник може зробити тест на вагітність, щоб перевірити, чи ви вагітні перед початком лікування препаратом ЛАГЕВРІО.
- Негайно повідомте медичному працівнику, якщо ви завагітніли або думаєте, що можете бути вагітні під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО.

Реєстр вагітності:

- Існує реєстр вагітності для осіб, які приймають ЛАГЕВРІО під час вагітності. Метою цієї програми є збір інформації про ваше здоров'я і здоров'я вашої дитини.

УКРАЇНА * ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * М. КИЇВ *
«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

- Якщо ви вагітні або завагітніли під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО, вам радять повідомити про застосування препарату ЛАГЕВРІО під час вагітності до цього реєстру вагітності за адресою https://covid-pr.pregistry.com або 1-800-616-3791.

Для осіб, які ведуть активне статеве життя з партнерами, які можуть завагітніти:

- Невідомо, чи може ЛАГЕВРІО впливати на сперму, але ризик вважається низьким, на основі досліджень на тваринах.
- Вам слід належним чином та постійно використовувати надійний метод контролю народжуваності (контрацепція) під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози. Обговоріть зі своїм медичним працівником надійні методи контролю народжуваності.
- Вплив на сперму після 3 місяців невідомий. Якщо у вас виникли запитання або занепокоєння щодо того, як ЛАГЕВРІО може впливати на сперму, зверніться до свого медичного працівника.

Вам надається цей Інформаційний листок, тому що ваш медичний працівник вважає, що вам необхідно призначити ЛАГЕВРІО для лікування дорослих з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19) легкого та середнього ступеня тяжкості, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, і для яких інші варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, недоступні або клінічно недоцільні.

Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) видало Дозвіл на екстрене застосування (EUA), щоб зробити ЛАГЕВРІО доступним під час пандемії COVID-19 (докладніше про EUA можна дізнатися з розділу «**Що таке Дозвіл на екстрене застосування?**» в кінці цього документа). ЛАГЕВРІО не є препаратом, схваленим FDA у Сполучених Штатах. Прочитайте цей Інформаційний листок для отримання інформації про ЛАГЕВРІО. Обговоріть зі своїм медичним працівником можливі варіанти, якщо у вас є питання. Ви маєте прийняти власне рішення чи приймати ЛАГЕВРІО.

Що таке COVID-19?

COVID-19 викликається вірусом, який називається коронавірус. Ви можете інфікуватися COVID-19 через близький контакт з іншою людиною, в організмі якої вже є цей вірус.
Перебіг захворювання на COVID-19 варіюється від дуже легкого до тяжкого ступенів, включаючи випадки з летальним наслідком. Наявна інформація свідчить про те, що більшість випадків захворювання на COVID-19 мають легкий перебіг, проте можливий тяжкий перебіг захворювання, що може стати причиною погіршення перебігу деяких інших ваших захворювань. Люди старшого віку і люди різного віку з тяжкими, тривалими (хронічними) захворюваннями, такими як наприклад захворювання серця, захворювання легень і цукровий діабет, піддаються підвищеному ризику госпіталізації через COVID-19.

Що таке ЛАГЕВРІО?

ЛАГЕВРІО – це досліджуваний лікарський засіб, який використовується для лікування дорослих з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості:

- які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, і для
- яких інші варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, є недоступними або клінічно недоцільними.

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

FDA схвалило екстрене застосування ЛАГЕВРІО для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих згідно з EUA. Додаткову інформацію про EUA можна знайти у розділі «**Що таке Дозвіл на екстрене застосування?**» в кінці цього Інформаційного листка.
ЛАГЕВРІО не схвалено:

- для застосування у осіб віком до 18 років.
- для профілактики COVID-19.
- для осіб, які потребують госпіталізації через COVID-19.
- для застосування довше 5 днів поспіль.

Що я повинен розповісти своєму медичному працівнику, перш ніж приймати ЛАГЕВРІО?
Повідомте своєму медичному працівнику, якщо ви:

- маєте будь-яку алергію
- ви годуєте або плануєте годувати грудьми
- маєте серйозні захворювання
- приймаєте будь-які лікарські засоби включаючи за рецептом, безрецептурні лікарські засоби, вітаміни та рослинні препарати.

Як приймати ЛАГЕВРІО?

- Приймайте ЛАГЕВРІО тільки так, як рекомендує ваш медичний працівник.
- Приймайте 4 капсули ЛАГЕВРІО кожні 12 годин (наприклад, о 8 годині ранку та о 20 годині вечора)
- **Приймайте ЛАГЕВРІО протягом 5 днів**. Важливо, щоб ви завершили повні 5 днів лікування препаратом ЛАГЕВРІО. Не припиняйте прийом ЛАГЕВРІО до того, як ви закінчите повні 5 днів лікування, навіть якщо ви почуваєтеся краще.
- Приймайте ЛАГЕВРІО з їжею або без їжі.
- Ви повинні залишатися в ізоляції стільки, скільки скаже ваш медичний працівник. Поговоріть з вашим медичним працівником, якщо ви не впевнені, як правильно дотримуватися ізоляції під час COVID-19.
- Капсули ЛАГЕВРІО слід ковтати цілими. Не відкривайте, не ламайте та не подрібнюйте капсули. Якщо ви не можете ковтати капсули цілими, повідомте про це своєму медичному працівнику.
- Якщо ваш медичний працівник призначив ЛАГЕВРІО і сказав вам приймати або вводити дозу через назогастральний (НГ), орогастральний (ОГ), гастростомічний (Г) або гастроєюностомічний (ГЄ) зонд для годування, дотримуйтесь наведених нижче інструкцій: «**Як приймати або вводити дозу препарату ЛАГЕВРІО через назогастральний (НГ), орогастральний (ОГ), гастростомічний (Г) або гастроєюностомічний (ГЄ) зонд для годування**». Ви повинні мати НГ, ОГ або Г зонд для годування розміру 12 F або більше, або ГЄ зонд для годування розміру 14 F або більше.
- **Якщо ви пропустили дозу ЛАГЕВРІО**:
    - Якщо після пропущеної дози минуло **менше 10 годин**, прийміть її відразу, коли ви згадали
    - Якщо після пропущеної дози минуло **більше 10 годин**, не приймайте пропущену дозу і прийміть дозу в наступний запланований час.
- Не подвоюйте дозу ЛАГЕВРІО, щоб компенсувати пропущену дозу.

Як приймати або вводити дозу препарату ЛАГЕВРІО через назогастральний (НГ), орогастральний (ОГ), гастростомічний (Г) або гастроєюностомічний (ГЄ) зонд для годування:

- Добре вимийте руки з милом та водою.
- Зберіть матеріали, які вам знадобляться для прийому або введення призначеної дози препарату ЛАГЕВРІО.
  - 4 капсули ЛАГЕВРІО
  - 1 мірний стаканчик для рідини з градуюванням в мілілітрах для вимірювання 40 мл води кімнатної температури
  - 1 чистий контейнер з кришкою
  - 1 шприц. Ваш медичний працівник повинен повідомити, якого розміру шприц вам знадобиться для прийому або введення дози препарату ЛАГЕВРІО.
- Покладіть необхідні матеріали на чисту робочу поверхню.
- Дотримуйтесь інструкцій медичного працівника щодо промивання зонду для годування. Промийте зонд для годування **5 мл** води перед тим, як приймати або вводити дозу препарату ЛАГЕВРІО.
- Обережно відкрийте 4 капсули ЛАГЕВРІО по одній і висипте їхній вміст у чистий контейнер. Викиньте (утилізуйте) оболонки капсул у побутове сміття.
- За допомогою мірного стаканчика відміряйте 40 мл води кімнатної температури і додайте в контейнер з вмістом капсул.
- Закрийте контейнер кришкою. Струсіть, щоб добре перемішати вміст капсул та воду, протягом **3 хвилин**. **Вміст капсул може не розчинитися повністю.**
- Зніміть кришку з контейнера і наберіть всю суміш ЛАГЕВРІО і води в шприц.
- Одразу введіть усю суміш через зонд для годування. Якщо використовується ГЄ-зонд, введіть суміш через шлунковий порт. **Не зберігайте суміш для подальшого використання.**
- **Якщо у контейнері залишився вміст капсул:**
  - Додайте 10 мл води у контейнер і перемішайте, щоб розчинити вміст капсул, що залишився у контейнері.
  - За допомогою шприца наберіть всю суміш у контейнері.
  - Введіть суміш через зонд для годування.
  - У разі необхідності повторюйте цей процес доти, доки в контейнері або шприці більше не залишиться вмісту капсул.
- За допомогою того ж шприца 2 рази промийте зонд для годування 5 мл води (загалом 10 мл).
- Після використання добре промийте контейнер, кришку та шприц чистою водою. Покладіть на чистий паперовий рушник до наступного використання.

Які важливі можливі побічні реакції при застосуванні ЛАГЕВРІО?

- Дивіться розділ «**Яку найважливішу інформацію я повинен знати про ЛАГЕВРІО?**»
- **Алергічні реакції**. У осіб, які приймають ЛАГЕВРІО, можуть виникати алергічні реакції навіть після прийому 1 дози. Припиніть приймати ЛАГЕВРІО та негайно зв'яжіться з вашим медичним працівником, якщо у вас виникли будь-які нижчезазначені симптоми алергічної реакції:
  - кропив'янка

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

- прискорене серцебиття
- труднощі під час ковтання або дихання
- набряк рота, губ або обличчя
- відчуття стискання у горлі
- охриплість
- висип на шкірі

Найпоширеніші побічні реакції при застосуванні ЛАГЕВРІО:

- діарея
- нудота
- запаморочення

Це не всі можливі побічні реакції при застосуванні ЛАГЕВРІО. Не так багато людей приймали ЛАГЕВРІО. Можуть виникнути серйозні та непередбачені побічні реакції. Цей препарат наразі досліджується, тому, можливо, не всі ризики відомі.

Які ще існують варіанти лікування?

Веклурі (ремдесивір) – препарат, схвалений FDA, який застосовують шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у деяких дорослих і дітей. Паксловід (нірматрелвір/ритонавір), таблетки, схвалений FDA для лікування COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості у певних дорослих. Поговоріть з вашим лікарем, щоб дізнатися, чи підходить препарат Веклурі або Паксловід для вашого лікування.

Подібно ЛАГЕВРІО, FDA може також дозволити екстрене застосування інших лікарських засобів для лікування осіб з COVID-19. Перейдіть на сторінку https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legalregulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization для отримання додаткової інформації.
Лікуватись препаратом ЛАГЕВРІО чи ні – це ваш вибір. Якщо ви вирішите цього не робити, це не змінить вашого стандартного лікування.

Що робити, якщо я годую грудьми?

Під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО і протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО годування грудьми не рекомендується. Якщо ви годуєте грудьми або плануєте годувати грудьми, обговоріть з вашим медичним працівником ваші варіанти та конкретну ситуацію, перш ніж приймати ЛАГЕВРІО.

Як повідомити про побічні реакції на ЛАГЕВРІО?

Зверніться до свого медичного працівника, якщо у вас з'явилися якісь побічні реакції, які вас турбують або не зникають.
Повідомте про побічні реакції **FDA MedWatch** через www.fda.gov/medwatch або зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088).

Як зберігати ЛАГЕВРІО?

- Зберігайте капсули ЛАГЕВРІО при кімнатній температурі від 68°F до 77°F (від 20°C до 25°C).
- **Зберігайте ЛАГЕВРІО та всі лікарські засоби в недоступному для дітей місці.**

Як я можу дізнатися більше про COVID-19?

- Запитайте свого медичного працівника.

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

- Відвідайте сайт www.cdc.gov/COVID19
- Зверніться до місцевого або державного відділу охорони здоров'я.
- Зателефонуйте до компанії Мерк Шарп і Доум за номером 1-800-672-6372 (безкоштовно у США).
- Відвідайте сайт www.molnupiravir.com

Що таке Дозвіл на екстрене застосування (EUA)?
FDA США видало дозвіл на застосування ЛАГЕВРІО через механізм екстреного доступу, який називається Дозвіл на екстрене застосування (EUA). EUA підтримується декларацією Міністра охорони здоров'я та соціальних служб (HHS) про те, що існують обставини, що обґрунтовують надання дозволу на екстрене застосування лікарських засобів та біологічних препаратів під час пандемії COVID-19.
ЛАГЕВРІО дозволений для екстреного застосування для лікування дорослих з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, і для яких інші варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, недоступні або клінічно недоцільні.
ЛАГЕВРІО як засіб для лікування COVID-19 не пройшов такого ж типу перевірки, як продукт, схвалений FDA. FDA може видати EUA при дотриманні певних критеріїв, які включають відсутність адекватних, схвалених і доступних альтернатив. Крім того, рішення FDA ґрунтується на сукупності наявних наукових доказів, які свідчать про те, що є підстави вважати, що препарат відповідає певним критеріям безпеки, продуктивності та маркування та може бути ефективним у лікуванні пацієнтів під час пандемії COVID-19.
Препарат має відповідати усім цим критеріям, щоб його можна було застосовувати для лікування пацієнтів під час пандемії COVID-19. EUA для ЛАГЕВРІО діє протягом усього періоду дії декларації щодо пандемії COVID-19, що обґрунтовує екстрене застосування ЛАГЕВРІО, якщо її дію не буде припинено або скасовано (після чого ЛАГЕВРІО більше не можна застосовувати відповідно до EUA).

Виготовлено для: Мерк Шарп і Доум ЛЛС
Рахвей, Нью-Джерсі 07065, США

Для отримання патентної інформації: www.msd.com/research/patent
Авторські права © 2021-2024 Мерк і Ко., Інк., Рахвей, Нью-Джерсі, США та філії.
Всі права захищені.

usfsp-mk4482-c-2406r006

Переглянуто: Червень 2024 року

30.09.2026

Текст інструкції ідентичний
Григорове М.А-Л
22.04.2026

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

Fact Sheet for Patients and Caregivers
Emergency Use Authorization (EUA) Of LAGEVRIO™ (molnupiravir) capsules For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

What is the most important information I should know about LAGEVRIO?
LAGEVRIO may cause serious side effects, including:

- **LAGEVRIO may cause harm to your unborn baby. It is not known if LAGEVRIO will harm your baby if you take LAGEVRIO during pregnancy.**
  - LAGEVRIO is not recommended for use in pregnancy.
  - LAGEVRIO has not been studied in pregnancy. LAGEVRIO was studied in pregnant animals only. When LAGEVRIO was given to pregnant animals, LAGEVRIO caused harm to their unborn babies.
  - You and your healthcare provider may decide that you should take LAGEVRIO during pregnancy if there are no other COVID-19 treatment options approved or authorized by the FDA that are accessible or clinically appropriate for you.
  - If you and your healthcare provider decide that you should take LAGEVRIO during pregnancy, you and your healthcare provider should discuss the known and potential benefits and the potential risks of taking LAGEVRIO during pregnancy.

For individuals who are able to become pregnant:

- You should use a reliable method of birth control (contraception) correctly and consistently during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. Talk to your healthcare provider about reliable birth control methods.
- Before starting treatment with LAGEVRIO your healthcare provider may do a pregnancy test to see if you are pregnant before starting treatment with LAGEVRIO.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with LAGEVRIO.

Pregnancy Registry:

- There is a pregnancy registry for individuals who take LAGEVRIO during pregnancy. The purpose of this program is to collect information about the health of you and your baby.
- If you are pregnant or become pregnant during treatment with LAGEVRIO, you are encouraged to report your use of LAGEVRIO during pregnancy to this pregnancy registry at https://covid-pr.pregistry.com or 1-800-616-3791.

For individuals who are sexually active with partners who are able to become pregnant:

- It is not known if LAGEVRIO can affect sperm, but the risk is regarded as low based on animal studies.
- You should use a reliable method of birth control (contraception) correctly and consistently during treatment with LAGEVRIO and for at least 3 months after the last dose. Talk to your healthcare provider about reliable birth control methods.
- The risk to sperm beyond 3 months is not known. Talk to your healthcare provider if you have questions or concerns about how LAGEVRIO may affect sperm.



You are being given this fact sheet because your healthcare provider believes it is necessary to provide you with LAGEVRIO for the treatment of adults with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for whom other COVID-19 treatment options approved or authorized by the FDA are not accessible or clinically appropriate.

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to make LAGEVRIO available during the COVID-19 pandemic (for more details about an EUA please see **"What is an Emergency Use Authorization?"** at the end of this document). LAGEVRIO is not an FDA-approved medicine in the United States. Read this Fact Sheet for information about LAGEVRIO. Talk to your healthcare provider about your options if you have any questions. It is your choice to take LAGEVRIO.

What is COVID-19?
COVID-19 is caused by a virus called a coronavirus. You can get COVID-19 through close contact with another person who has the virus.

COVID-19 illnesses have ranged from very mild-to-severe, including illness resulting in death. While information so far suggests that most COVID-19 illness is mild, serious illness can happen and may cause some of your other medical conditions to become worse. Older people and people of all ages with severe, long lasting (chronic) medical conditions like heart disease, lung disease and diabetes, for example seem to be at higher risk of being hospitalized for COVID-19.

What is LAGEVRIO?
LAGEVRIO is an investigational medicine used to treat adults with mild to moderate COVID-19:

- who are at high risk for progression to severe COVID-19 including hospitalization or death, and for
- whom other COVID-19 treatment options approved or authorized by the FDA are not accessible or clinically appropriate.

The FDA has authorized the emergency use of LAGEVRIO for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults under an EUA. For more information on EUA, see the **"What is an Emergency Use Authorization (EUA)?"** section at the end of this Fact Sheet.

LAGEVRIO is not authorized:

- for use in people less than 18 years of age.
- for prevention of COVID-19.
- for people needing hospitalization for COVID-19.
- for use for longer than 5 consecutive days.

What should I tell my healthcare provider before I take LAGEVRIO?
Tell your healthcare provider if you:

- have any allergies
- are breastfeeding or plan to breastfeed
- have any serious illnesses



- take any medicines including prescription, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal products.

How do I take LAGEVRIO?

- Take LAGEVRIO exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take 4 capsules of LAGEVRIO every 12 hours (for example, at 8 am and at 8 pm)
- **Take LAGEVRIO for 5 days**. It is important that you complete the full 5 days of treatment with LAGEVRIO. Do not stop taking LAGEVRIO before you complete the full 5 days of treatment, even if you feel better.
- Take LAGEVRIO with or without food.
- You should stay in isolation for as long as your healthcare provider tells you to. Talk to your healthcare provider if you are not sure about how to properly isolate while you have COVID-19.
- Swallow LAGEVRIO capsules whole. Do not open, break, or crush the capsules. If you cannot swallow capsules whole, tell your healthcare provider.
- If your healthcare provider prescribes LAGEVRIO and tells you to take or give a dose through a nasogastric (NG), orogastric (OG), gastrostomy (G) or gastrojejunostomy (GJ) feeding tube, follow the instructions below: "**How to take or give a dose of LAGEVRIO through a nasogastric (NG), orogastric (OG), gastrostomy (G) or gastrojejunostomy (GJ) feeding tube.**" You must have an NG, OG, or G feeding tube that is size 12 French or larger, or a GJ feeding tube that is 14 French or larger.
- **If you miss a dose of LAGEVRIO:**
    - If it has been **less than 10 hours** since the missed dose, take it as soon as you remember.
    - If it has been **more than 10 hours** since the missed dose, skip the missed dose and take your dose at the next scheduled time.
- Do not double the dose of LAGEVRIO to make up for a missed dose.

How to take or give a dose of LAGEVRIO through a nasogastric (NG), orogastric (OG), gastrostomy (G) or gastrojejunostomy (GJ) feeding tube:

- Wash your hands well with soap and water.
- Gather the supplies you will need to take or give the prescribed dose of LAGEVRIO.
    - 4 LAGEVRIO capsules
    - 1 liquid measuring cup with mL markings to measure 40 mL of room temperature water
    - 1 clean container with a lid
    - 1 syringe. Your healthcare provider should tell you what size syringe you will need to take or give a dose of LAGEVRIO.
- Place the needed supplies on a clean work surface.
- Follow your healthcare provider's instructions on how to flush the feeding tube. Flush the feeding tube with **5 mL** of water before taking or giving a dose of LAGEVRIO.
- Carefully open 4 LAGEVRIO capsules, one at a time, and empty the contents into a clean container. Discard (throw away) the capsules shells in the household trash.
- Use the liquid measuring cup to measure 40 mL of room temperature water and add to the container containing the capsule contents.



- Place the lid on the container. Shake to mix the capsule contents and water well for **3 minutes. The capsule contents may not dissolve completely.**
- Remove the lid from the container and draw up all the LAGEVRIO and water mixture into a syringe.
- Give all of the mixture right away through the feeding tube. If using a GJ tube, give the mixture through the gastric port. **Do not keep the mixture for future use.**
- **If any capsule contents are left in the container:**
    - Add 10 mL of water to the container and mix to loosen any capsule contents that are left in the container.
    - Use the syringe to draw up all of the mixture in the container.
    - Give the mixture through the feeding tube.
    - Repeat this process as needed until you no longer see any capsule contents left in the container or syringe.
- Use the same syringe to flush the feeding tube 2 times with 5 mL of water (10 mL total).
- Rinse the container, lid and syringe well with clean water after use. Place on a clean paper towel until next use.

What are the important possible side effects of LAGEVRIO?

- See, **"What is the most important information I should know about LAGEVRIO?"**

- **Allergic Reactions.** Allergic reactions can happen in people taking LAGEVRIO, even after only 1 dose. Stop taking LAGEVRIO and call your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms of an allergic reaction:
    - hives
    - rapid heartbeat
    - trouble swallowing or breathing
    - swelling of the mouth, lips, or face
    - throat tightness
    - hoarseness
    - skin rash

The most common side effects of LAGEVRIO are:

- diarrhea
- nausea
- dizziness

These are not all the possible side effects of LAGEVRIO. Not many people have taken LAGEVRIO. Serious and unexpected side effects may happen. This medicine is still being studied, so it is possible that all of the risks are not known at this time.

What other treatment choices are there?

Veklury (remdesivir) is FDA-approved as an intravenous (IV) infusion for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in certain adults and children. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) is FDA-approved as tablets for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in certain adults. Talk with your doctor to see if Veklury or Paxlovid are appropriate for you.

Like LAGEVRIO, FDA may also allow for the emergency use of other medicines to treat people with COVID-19. Go to https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization for more information.



It is your choice to be treated or not to be treated with LAGEVRIO. Should you decide not to take it, it will not change your standard medical care.

What if I am breastfeeding?
Breastfeeding is not recommended during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. If you are breastfeeding or plan to breastfeed, talk to your healthcare provider about your options and specific situation before taking LAGEVRIO.

How do I report side effects with LAGEVRIO?
Contact your healthcare provider if you have any side effects that bother you or do not go away.

Report side effects to **FDA MedWatch** at www.fda.gov/medwatch or call 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088).

How should I store LAGEVRIO?

- Store LAGEVRIO capsules at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Keep LAGEVRIO and all medicines out of the reach of children.**

How can I learn more about COVID-19?

- Ask your healthcare provider.
- Visit www.cdc.gov/COVID19.
- Contact your local or state public health department.
- Call Merck Sharp & Dohme at 1-800-672-6372 (toll free in the U.S.)
- Visit www.molnupiravir.com.

What Is an Emergency Use Authorization (EUA)?

The United States FDA has made LAGEVRIO available under an emergency access mechanism called an Emergency Use Authorization (EUA) The EUA is supported by a Secretary of Health and Human Service (HHS) declaration that circumstances exist to justify emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic.
LAGEVRIO is authorized for emergency use for the treatment of adults with mild-to-moderate COVID-19 who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate.
LAGEVRIO as a treatment for COVID-19, has not undergone the same type of review as an FDA-approved product. The FDA may issue an EUA when certain criteria are met, which includes that there are no adequate, approved, and available alternatives. In addition, the FDA decision is based on the totality of scientific evidence available showing that it is reasonable to believe that the product meets certain criteria for safety, performance, and labeling and may be effective in treatment of patients during the COVID-19 pandemic.

All of these criteria must be met to allow for the product to be used in the treatment of patients during the COVID-19 pandemic. The EUA for LAGEVRIO is in effect for the duration of the COVID-19 declaration justifying emergency use of LAGEVRIO, unless terminated or revoked (after which LAGEVRIO may no longer be used under the EUA).

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

For patent information: www.msd.com/research/patent



Copyright © 2021-2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.
All rights reserved.

usfsp-mk4482-c-2406r006

Revised: June 2024



Переклад тексту Інформаційного листка для медичних працівників українською мовою, засвідчений підписом уповноваженої особи (Григор'єва М.А.), що виступає від імені Заявника	**До Реєстраційного посвідчення № UA/19184/01/01 від 26.01.2022** **ЗМІНИ ВНЕСЕНО** **Наказ Міністерства охорони здоров'я України** 30.09.2026 № 1454

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ:
ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ
ЛАГЕВРІО (молнупіравір), КАПСУЛИ

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ДОЗВОЛУ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ (EUA)
Ці основні положення EUA не містять усієї інформації, необхідної для застосування ЛАГЕВРІО згідно з EUA. Дивіться ПОВНИЙ ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ для ЛАГЕВРІО.

ЛАГЕВРІО (молнупіравір), капсули для перорального застосування.
Дата затвердження EUA: 23.12.2021
Дата затвердження оновленого EUA: 06.2024

ОБОВ'ЯЗКОВІ ВИМОГИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ЛАГЕВРІО ЗГІДНО З ДОЗВОЛОМ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Для отримання детальнішої інформації зверніться до ПОВНОГО ІНФОРМАЦІЙНОГО ЛИСТКА.

----------**ОСТАННІ ЗНАЧНІ ЗМІНИ**----------

Застосування у специфічних групах населення (Розділ 8.3), Неклінічна токсикологія (Розділ 13.1): Оновлений	06.2024
Спосіб застосування та дози (Розділ 2.3): Додавання способу введення через гастростомічний та гастроєюностомічний зонд для годування	06.2024
Обов'язкові вимоги, подані в рамці, Дозвіл на екстрене застосування (Розділ 1): Оновлений	10.2023
Обмеження схваленого застосування (Розділ 1): Оновлений	10.2023
Побічні реакції: Видалення Розділу 6.5	10.2023
Побічні реакції (Розділ 6.2): оновлення до розділу досвіду післяреєстраційного застосування	07.2023

EUA ДЛЯ ЛАГЕВРІО
Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) видало EUA для екстреного застосування незареєстрованого препарату ЛАГЕВРІО, аналогу нуклеозиду, який пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом вірусного мутагенезу, для лікування дорослих з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19) легкого та середнього ступенів тяжкості:

- які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, а також

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

- для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, недоступні або клінічно недоцільні.

ЛАГЕВРІО не схвалено FDA для будь-якого застосування, в тому числі для лікування COVID-19. Перед початком лікування препаратом ЛАГЕВРІО, слід уважно розглянути відомі та потенційні ризики та користь. (1)

ОБМЕЖЕННЯ СХВАЛЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (1)

- ЛАГЕВРІО не затверджено:
  - для застосування у пацієнтів віком до 18 років (5.3)
  - для початку лікування пацієнтів, які потребують госпіталізації через COVID-19. Користь від лікування препаратом ЛАГЕВРІО не спостерігалася у суб'єктів, коли лікування було розпочато після госпіталізації через COVID-19. (2.1)
  - для застосування довше 5 днів поспіль.
  - в якості профілактики до або після контакту з хворими для попередження COVID-19.

ЛАГЕВРІО може призначатися окремому пацієнту лише лікарями, кваліфікованими медичними сестрами та помічниками лікаря, які мають ліцензію або дозвіл згідно із законодавством штату призначати препарати терапевтичного класу, до якого належить ЛАГЕВРІО (тобто протиінфекційні засоби).

ЛАГЕВРІО схвалений лише на період дії декларації про те, що існують обставини, які обґрунтовують надання дозволу на екстрене застосування ЛАГЕВРІО відповідно до Розділу 564(b)(1) Закону, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), якщо дозвіл на екстрене застосування не буде відкликано або скасовано раніше.

Додаткова інформація про обов'язкові вимоги щодо застосування ЛАГЕВРІО згідно з дозволом на екстрене застосування представлена в рамці на початку повного Інформаційного листка.

Обґрунтування екстреного застосування лікарських засобів під час пандемії COVID-19, інформацію про доступні альтернативи та додаткову інформацію про COVID-19 представлено у повному Інформаційному листку для медичних працівників.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

• 800 мг (чотири капсули по 200 мг) приймати перорально кожні 12 годин протягом 5 днів, з їжею або без їжі. (2.1, 2.3)
• Прийміть ЛАГЕВРІО якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19 та протягом 5 днів після появи симптомів. (2.1)
• Завершення повного 5-денного курсу лікування та продовження ізоляції відповідно до рекомендацій органів охорони здоров'я мають важливе значення для максимального кліренсу вірусу та мінімізації трансмісії SARS-CoV-2. (2.1)
• ЛАГЕВРІО не схвалено для застосування довше 5 днів поспіль, оскільки безпека та ефективність не встановлені. (2.1)

ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули по 200 мг (3)

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37693131

ПРОТИПОКАЗАННЯ

На основі обмежених наявних даних щодо екстреного застосування препарату ЛАГЕВРІО, схваленого згідно з цим EUA, протипоказань не виявлено. (4)

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

• Ембріофетальна токсичність: ЛАГЕВРІО не рекомендується застосовувати під час вагітності. (5.1, 8.1, 8.3)

• Повідомлялося про реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксію, під час застосування ЛАГЕВРІО. У разі виникнення ознак та симптомів клінічно значущої реакції гіперчутливості або анафілаксії слід негайно припинити прийом ЛАГЕВРІО (5.2)

• Токсичність для кісток та хрящів: ЛАГЕВРІО не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. (5.3, 8.4, 13.2)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш поширеними побічними реакціями (частота ≥ 1%) є діарея, нудота і запаморочення. (6.1)

Ви або ваша уповноважена особа повинні повідомляти про всі СЕРЙОЗНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ або ЛІКАРСЬКІ ПОМИЛКИ, потенційно пов'язані із застосуванням ЛАГЕВРІО (1), надіславши Форму 3500 FDA онлайн, (2) завантаживши цю форму, а потім надіславши поштою або факсом, або (3) зв'язавшись з FDA за номером 1-800-FDA-1088 для запиту цієї форми. Просимо також надати копію цієї форми компанії Мерк Шарп і Доум ЛЛС, Рахвей, Нью-Джерсі США за номером 1-800-672-6372 або факсом 215-616-5677 (6.4)

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Взаємодію лікарських засобів не виявлено на основі обмежених наявних даних щодо екстреного застосування ЛАГЕВРІО, схваленого згідно з цим EUA. (7)

ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

• Вагітність: Застосування ЛАГЕВРІО не рекомендується під час вагітності. Слід порадити особам репродуктивного віку належним чином і постійно використовувати ефективні методи контрацепції, якщо це необхідно, під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО. (8.1, 8.3)

• Лактація: Під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО не рекомендується грудне вигодовування. Особа, що годує грудьми, може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО. (8.2)

Дивіться ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ТА ОСІБ, ЩО ЗДІЙСНЮЮТЬ ДОГЛЯД ЗА НИМИ

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37693131

ЗМІСТ*

ОБОВ'ЯЗКОВІ ВИМОГИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛАГЕВРІО ЗГІДНО З ДОЗВОЛОМ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

1 ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Дозування для екстреного застосування ЛАГЕВРІО у дорослих пацієнтів

2.2 Коригування дози у окремих груп пацієнтів

2.3 Введення через назогастральний (НГ), орогастральний (ОГ) та гастростомічний (Г) зонд розміром 12F або більше, або через гастроєюностомічний (ГЄ) зонд розміром 14F або більше

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

5.1 Ембріофетальна токсичність

5.2 Гіперчутливість, у тому числі анафілаксія

5.3 Токсичність для кісток і хрящів

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Побічні реакції, виявлені у клінічних дослідженнях

6.2 Досвід післяреєстраційного застосування

6.4 Обов'язкове звітування про серйозні побічні явища та лікарські помилки

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

8 ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

8.2 Лактація

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного віку

8.4 Застосування у дітей

8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку

8.6 Порушення функції нирок

8.7 Порушення функції печінки

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

12.2 Фармакодинаміка

12.3 Фармакокінетика

12.4 Мікробіологія

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

18 ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИРОБНИКА

* Розділи або підрозділи, видалені з EUA, не перераховані

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * м.КИЇВ * УКРАЇНА * ТОВАРИСТВО
«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

ПОВНИЙ ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ОБОВ'ЯЗКОВІ ВИМОГИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛАГЕВРІО ЗГІДНО З ДОЗВОЛОМ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Для зменшення ризиків при застосуванні цього несхваленого препарату згідно з EUA та оптимізації потенційної користі ЛАГЕВРІО, необхідні наступні кроки. Застосування ЛАГЕВРІО згідно з цим EUA обмежується наступними вимогами (усі вимоги мають бути виконані):

1. Лікування дорослих з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, і для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, недоступні або клінічно недоцільні [*див. Обмеження схваленого застосування (1)*].
2. Як медичний працівник, що призначає лікарські засоби, перегляньте інформацію, що міститься в розділі «Інформаційний листок для пацієнтів і осіб, які здійснюють догляд за ними», з вашим пацієнтом або особою, яка здійснює догляд за ним, перед прийомом ЛАГЕВРІО пацієнтом. Медичні працівники повинні надати пацієнту/особі, яка здійснює догляд за ним, електронну або друковану копію «Інформаційного листка для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними» перед прийомом ЛАГЕВРІО пацієнтом і повинні задокументувати, що пацієнту/особі, яка здійснює догляд за ним, було надано електронну або друковану копію «Інформаційного листка для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними».
3. Медичні працівники, які призначають лікарські засоби, повинні повідомити пацієнту/особі, яка здійснює догляд за ним, що:
   I. ЛАГЕВРІО є незареєстрованим лікарським засобом, який схвалений для застосування відповідно до цього Дозволу на екстрене застосування.
   II. Інші терапевтичні засоби наразі схвалені для такого самого застосування, що й ЛАГЕВРІО [*див. Дозвіл на екстрене застосування (1) – Інформація про доступні альтернативи для застосування, схвалені EUA*].
   III. Існують користь та ризики прийому ЛАГЕВРІО, як зазначено в «Інформаційному листку для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними».
   IV. Існує реєстр вагітності.
   V. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО.
   VI. Чоловікам репродуктивного віку, які ведуть активне статеве життя з жінками репродуктивного віку, слід належним чином і постійно використовувати надійний метод контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози.
4. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано (*див. Особливості застосування (5.1) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.3)*].
5. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, ЛАГЕВРІО може завдати шкоди плоду при призначенні вагітним особам. Якщо ЛАГЕВРІО використовується під час вагітності, медичні працівники, які призначають лікарські засоби, повинні проінформувати пацієнта про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності, як зазначено в «Інформаційному листку для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними» [*див. Особливості застосування (5.1, 5.3), Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1, 8.3) та Доклінічна токсикологія (13.1)*].

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * м.КИЇВ * УКРАЇНА *
«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37693131

6. Якщо прийнято рішення про застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності, лікар повинен задокументувати, що відома та потенційна користь та потенційні ризики застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності, як зазначено в «Інформаційному листку для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними», обговорювалися з пацієнтом.
7. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен задокументувати, що вагітна була проінформована про реєстр вагітності на сайті https://covid-pr.pregistry.com або за номером 1-800-616-3791.
8. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби та/або уповноважена особа медичного працівника несе/несуть відповідальність за обов'язкове звітування про всі лікарські помилки та серйозні побічні явища, які потенційно пов'язані із застосуванням ЛАГЕВРІО, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про реакції [*див. Побічні реакції (6.4)*].

Для отримання інформації про клінічні дослідження ЛАГЕВРІО та інших препаратів для лікування COVID-19, див. www.clinicaltrials.gov.

1 ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) видало Дозвіл на екстрене застосування (EUA) для екстреного застосування несхваленого препарату ЛАГЕВРІО для лікування дорослих з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19) легкого та середнього ступенів тяжкості:

- які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок. Додаткову інформацію можна знайти на веб-сайті Центру з контролю і профілактики захворювань США (CDC)[1], і
- для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, недоступні або клінічно недоцільні.

ОБМЕЖЕННЯ СХВАЛЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- ЛАГЕВРІО не схвалено для застосування у пацієнтів віком до 18 років [*див. Особливості застосування (5.3)*].
- ЛАГЕВРІО не схвалено для початку лікування пацієнтів, які потребують госпіталізації через COVID-19[2]. Користь від лікування препаратом ЛАГЕВРІО не спостерігалася у суб'єктів, коли лікування було розпочато після госпіталізації через COVID-19 [*див. Спосіб застосування та дози (2.1)*].
- ЛАГЕВРІО не схвалено для застосування довше 5 днів поспіль.
- ЛАГЕВРІО не схвалено для застосування в якості профілактики до або після контакту з хворими для попередження COVID-19.

ЛАГЕВРІО може призначатися окремому пацієнту лише лікарями, кваліфікованими медичними сестрами та помічниками лікаря, які мають ліцензію або дозвіл згідно із законодавством штату призначати лікарські засоби терапевтичного класу, до якого належить ЛАГЕВРІО (тобто протиінфекційні засоби).

ЛАГЕВРІО не схвалений для жодного застосування, у тому числі для лікування COVID-19.

---

[1] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html .
Медичні працівники мають розглядати співвідношення користь/ризик для кожного окремого пацієнта.

[2] Якщо пацієнту потрібна госпіталізація після початку лікування ЛАГЕВРІО, пацієнт може закінчити повний 5-денний курс лікування на розсуд лікаря.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

Перед початком лікування препаратом ЛАГЕВРІО слід уважно розглянути відомі та потенційні ризики та користь [*див. Особливості застосування (5.1, 5.3), Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1, 8.3) та Доклінічна токсикологія (13.1)*].

ЛАГЕВРІО схвалений лише на період дії декларації про те, що існують обставини, які обґрунтовують реєстрацію для екстреного застосування ЛАГЕВРІО відповідно до Розділу 564(b)(1) Закону, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), якщо дозвіл на екстрене застосування не буде відкликано або скасовано раніше.

Обґрунтування екстреного застосування лікарських засобів під час пандемії COVID-19
Зараз спостерігається спалах коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2, новим коронавірусом. Міністр охорони здоров'я та соціальних служб США (HHS):

- Визначив, що існує надзвичайна ситуація у сфері охорони громадського здоров'я або значна загроза виникнення надзвичайної ситуації у сфері охорони громадського здоров'я, пов'язаної з COVID-19[3].
- Заявив, що існують обставини, що обґрунтовують реєстрацію для екстреного застосування лікарських засобів та біологічних препаратів для профілактики або лікування COVID-19[4].

EUA – це дозвіл FDA на екстрене застосування незареєстрованого засобу або незареєстрованого використання зареєстрованого препарату (тобто лікарських засобів, біологічних препаратів або пристроїв) у Сполучених Штатах Америки за певних обставин, включаючи, серед іншого, коли Міністр HHS заявляє про існування надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я, яка впливає на національну безпеку або здоров'я та безпеку громадян Сполучених Штатів Америки, які проживають за кордоном, і яка пов'язана з біологічним агентом(ами) або захворюванням чи станом, який може бути пов'язаним з таким агентом(ами). Критерії для видачі EUA включають:

- Біологічний агент(и) може спричинити серйозне або небезпечне для життя захворювання або стан;
- На підставі сукупності наявних наукових даних (включаючи дані відповідних і добре контрольованих клінічних досліджень, якщо такі є), доцільно вважати, що
  - препарат може бути ефективним у діагностиці, лікуванні або запобіганні серйозному або небезпечному для життя захворюванню або стану; і

---

[3] Див. Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США, Визначення надзвичайного стану у сфері охорони здоров'я та Декларація про наявність обставин, що обґрунтовують видачу дозволів відповідно до розділу 564(b) Федерального закону про харчові продукти, лікарські препарати та косметичні засоби, 21 U.S.C. §360bbb-3. 4 лютого, 2020; https://www.federalregister.gov/documents/2020/02/07/2020-02496/determination-of-public-health-emergency.
Див. також Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США, Зміни до Порядку визначення надзвичайного стану у сфері охорони здоров'я або значного потенціалу виникнення надзвичайного стану у сфері громадського здоров'я відповідно до розділу 564(b) Федерального закону про харчові продукти, лікарські препарати та косметичні засоби, 21 U.S.C. §360bbb-3(b). 15 березня, 2023 («Рішення зі змінами»); https://www.federalregister.gov/documents/2023/03/20/2023-05609/covid-19-emergency-use-authorization-declaration.

[4] Див. Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США, Декларація про наявність обставин, що обґрунтовують видачу дозволів відповідно до розділу 564(b) Федерального закону про харчові продукти, лікарські препарати та косметичні засоби, 21 U.S.C. §360bbb-3, 85 FR 18250 (1 квітня, 2020); https://www.federalregister.gov/documents/2020/04/01/2020-06905/emergency-use-authorization-declaration.
Див. також Рішення зі змінами («Декларації, видані відповідно до розділу 564(b)(1) Федерального закону про харчові продукти, лікарські препарати та косметичні засоби, про те, що існують обставини, які обґрунтовують видачу дозволу на екстрене застосування певних засобів діагностики *in vitro*, індивідуальних засобів захисту органів дихання, інших медичних виробів, лікарських препаратів та біологічних продуктів, як зазначено в цих деклараціях, і які на підставі рішення від 4 лютого 2020 року залишаються чинними доти, доки дії цих декларацій не будуть припинені відповідно до розділу 564 Федерального закону про харчові продукти, лікарські препарати та косметичні засоби»).

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

- відома та потенційна користь препарату – коли він використовується для діагностики, профілактики або лікування такої хвороби або стану – перевищує відомі та потенційні ризики препарату, беручи до уваги значну загрозу, створену біологічним агентом(ами);
- Немає відповідної, схваленої та доступної альтернативи препарату для діагностики, запобігання або лікування серйозного або небезпечного для життя захворювання або стану.

ЗАТВЕРДЖЕНІ ДОСТУПНІ АЛЬТЕРНАТИВИ

Препарат Веклурі (ремдесивір) схвалений FDA для лікування COVID-19 у дорослих і дітей (віком не менше 28 днів та з масою тіла не менше 3 кг), які не були госпіталізовані та мають COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості з високим ризиком прогресування до тяжкої форми COVID-19, включно з госпіталізацією або летальним наслідком. Веклурі застосовують шляхом внутрішньовенної інфузії із загальною тривалістю лікування 3 дні.

Хоча Веклурі є схваленим альтернативним препаратом ЛАГЕВРІО для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включно з госпіталізацією або летальним наслідком, FDA не вважає Веклурі оптимальною альтернативою ЛАГЕВРІО для цього дозволеного застосування, оскільки його застосування може бути недоцільним або клінічно неприйнятним для певних пацієнтів (наприклад тому, що вимагає 3-денного внутрішньовенного застосування).

Паксловід (таблетки нірматрелвіру; таблетки ритонавіру, для перорального застосування в одній упаковці) схвалений FDA для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих, які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок. Паксловід застосовується перорально протягом повного курсу лікування тривалістю 5 днів. Хоча Паксловід є зареєстрованою альтернативою ЛАГЕВРІО для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих, які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, FDA не вважає Паксловід адекватною альтернативою ЛАГЕВРІО для цього дозволеного застосування, оскільки він може бути клінічно неприйнятним для пацієнтів, які приймають препарати, що переважно метаболізуються CYP3A та/або є потужними індукторами CYP3A.

Додаткову інформацію про всі препарати, схвалені для лікування або профілактики COVID-19, можна знайти за посиланням https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization .

Для отримання інформації про клінічні дослідження ЛАГЕВРІО та інших препаратів для лікування COVID-19 див. www.clinicaltrials.gov.

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Дозування для екстреного застосування ЛАГЕВРІО у дорослих пацієнтів

Доза для дорослих пацієнтів становить 800 мг (чотири капсули по 200 мг), які приймаються перорально кожні 12 годин протягом 5 днів, з їжею або без їжі [*див. Клінічна фармакологія (12.3)*]. Слід приймати ЛАГЕВРІО якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

та протягом 5 днів після появи симптомів [*див. Дозвіл на екстрене застосування (1) та Клінічні дослідження (14)*].

Завершення повного 5-денного курсу лікування та продовження ізоляції згідно з рекомендаціями органів охорони здоров'я важливі для максимального кліренсу вірусу та мінімізації трансмісії SARS-CoV-2 [*див. Інформація для консультування пацієнтів (17)*].

ЛАГЕВРІО не схвалений для застосування довше 5 днів поспіль через те, що його безпеку та ефективність не встановлено.

Якщо пацієнт пропустив дозу ЛАГЕВРІО протягом 10 годин після звичайного часу прийому, пацієнт повинен прийняти її якомога швидше і відновити звичайний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив дозу більш ніж на 10 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу і замість цього має прийняти наступну дозу в запланований час. Пацієнт не повинен подвоювати дозу, щоб надолужити пропущену дозу.

Якщо пацієнту потрібна госпіталізація після початку лікування препаратом ЛАГЕВРІО, пацієнт може закінчити повний 5-денний курс лікування на розсуд медичного працівника.

2.2 Коригування дози у окремих груп пацієнтів

Не рекомендується коригування дози у зв'язку з нирковою або печінковою недостатністю або у пацієнтів літнього віку [*див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.5, 8.6, 8.7)*].

2.3 Введення через назогастральний (НГ), орогастральний (ОГ) та гастростомічний (Г) зонд розміром 12F або більше, або через гастроєюностомічний (ГЄ) зонд розміром 14F або більше

1. Відкрийте чотири (4) капсули та висипте їхній вміст у чистий контейнер з кришкою.
2. Додайте в контейнер 40 мл води.
3. Закрийте контейнер кришкою і струсіть, щоб ретельно перемішати вміст капсул і воду, протягом 3 хвилин.
   - **ПРИМІТКА**: Вміст капсул може не розчинитися повністю.
   - Приготована суміш може мати видимі нерозчинені частки та є прийнятною до застосування.
4. Перед введенням промийте зонд 5 мл води.
5. За допомогою відповідного шприца, наберіть увесь вміст контейнера та негайно введіть через зонд. Якщо використовується ГЄ-зонд, введіть суміш через шлунковий порт. Не зберігайте суміш для подальшого використання.
6. Якщо частина вмісту капсул залишилася в контейнері, додайте 10 мл води в контейнер, перемішайте і за допомогою того самого шприца наберіть весь вміст контейнера та введіть через зонд. У разі необхідності повторюйте цей процес доти, доки в контейнері або шприці більше не залишиться вмісту капсул.
7. Двічі промийте зонд 5 мл води (загалом 10 мл) після введення суміші.

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули по 200 мг. Непрозорі капсули розміру 0, помаранчевого кольору (Swedish Orange). Капсули містять корпоративний логотип та «82», нанесені білими чорнилами.

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

На основі обмежених наявних даних щодо екстреного застосування препарату ЛАГЕВРІО, схваленого згідно з цим EUA, протипоказань не виявлено.

5 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Клінічні дані щодо ЛАГЕВРІО обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні ЛАГЕВРІО.

5.1 Ембріофетальна токсичність

На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, ЛАГЕВРІО може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування ЛАГЕВРІО у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода; тому ЛАГЕВРІО не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування ЛАГЕВРІО у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності. ЛАГЕВРІО схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності.

Слід повідомити особам репродуктивного віку про потенційний ризик для плода та порадити використовувати ефективний метод контрацепції належним чином і постійно, якщо це необхідно, під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО і протягом 4 днів після прийому останньої дози [*див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1, 8.3) і Доклінічна токсикологія (13.1)*].

Перед початком лікування препаратом ЛАГЕВРІО слід оцінити, чи є особа репродуктивного віку вагітною чи ні, якщо є клінічні показання. Статус вагітності необов'язково підтверджувати у пацієнтів, які пройшли постійну стерилізацію, в даний час використовують внутрішньоматкові системи або протизаплідні імплантати, або у яких вагітність неможлива. У всіх інших випадках слід оцінити, чи вагітна пацієнтка, на основі першого дня останньої менструації у осіб, які мають регулярний менструальний цикл, і використовують надійний метод контрацепції належним чином та постійно або мають негативний тест на вагітність. Тест на вагітність рекомендується, якщо у особи нерегулярні менструальні цикли, якщо вона не впевнена у першому дні останнього менструального циклу або не використовує ефективну контрацепцію правильно та постійно (*див. Інформація в рамці*).

5.2 Гіперчутливість, у тому числі анафілаксія

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксію, під час застосування ЛАГЕВРІО. У разі виникнення ознак та симптомів клінічно значущої реакції гіперчутливості або анафілаксії слід негайно припинити прийом ЛАГЕВРІО та почати відповідну фармакотерапію та/або симптоматичну терапію.

УКРАЇНА * ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * М.КИЇВ
«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

5.3 Токсичність для кісток і хрящів

ЛАГЕВРІО не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Токсичність для кісток і хрящів спостерігалася у щурів після багаторазового застосування [*див. Доклінічна токсичність (13.2)*]. Безпека та ефективність ЛАГЕВРІО не встановлені у дітей [*див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.4)*].

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

6.1 Побічні реакції, виявлені у клінічних дослідженнях

Під час клінічного дослідження, проведеного для схвалення EUA ЛАГЕВРІО, спостерігалися наступні побічні реакції. Частота побічних реакцій, які спостерігалися в цих клінічних дослідженнях, не може прямо порівнюватися з частотою в клінічних дослідженнях іншого препарату і може не відображати частоту, що спостерігається на практиці. Додаткові побічні явища, пов'язані із застосуванням ЛАГЕВРІО, можуть виявлятися при більш широкому використанні.

Загалом понад 900 суб'єктів отримували ЛАГЕВРІО у дозі 800 мг двічі на добу в клінічних дослідженнях. Оцінка безпеки ЛАГЕВРІО в першу чергу базується на аналізі суб'єктів у День 29 дослідження Фази 3 у негоспіталізованих суб'єктів з COVID-19 (MOVe-OUT) [*див. Клінічні дослідження (14)*].

Безпеку застосування ЛАГЕВРІО оцінювали на основі аналізу подвійного сліпого дослідження Фази 3 (MOVe-OUT), в якому 1411 негоспіталізованих суб'єктів з COVID-19 були рандомізовані для лікування препаратом ЛАГЕВРІО (N=710) або плацебо (N=701) протягом 5 днів. Побічними явищами визначені ті, про які повідомлялося, коли суб'єкти перебували у дослідженні або протягом 14 днів після завершення/припинення дослідження.

Припинення застосування досліджуваного препарату через побічне явище спостерігали у 1% пацієнтів, які отримували ЛАГЕВРІО, і у 3% пацієнтів, які отримували плацебо. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували ЛАГЕВРІО, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували ЛАГЕВРІО і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо.

Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування препаратом ЛАГЕВРІО у дослідженні MOVe-OUT представлені в Таблиці 1, усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості.

Таблиця 1: Побічні реакції, що виникають у більше ніж 1% суб'єктів, які отримують ЛАГЕВРІО в дослідженні MOVe-OUT*

	ЛАГЕВРІО N=710	**Плацебо N=701**
Діарея	2%	2%
Нудота	1%	1%
Запаморочення	1%	1%
*Частота побічних реакцій базується на всіх побічних явищах, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату на думку дослідника.		

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

Відхилення у лабораторних показниках
Окремі відхилення у лабораторних показниках 3 і 4 ступенів у біохімічних аналізах (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін і ліпаза) і гематологічних аналізах (гемоглобін, тромбоцити та лейкоцити) спостерігалися з частотою менше або рівною 2% і мали однакову частоту в групах дослідження MOVe-OUT.

6.2 Досвід післяреєстраційного застосування
Під час післяреєстраційного застосування ЛАГЕВРІО були виявлені нижчезазначені побічні реакції. Оскільки повідомлення про ці реакції надходили добровільно від популяції невизначеної чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту
блювання

Розлади з боку імунної системи
гіперчутливість, анафілаксія, ангіоневротичний набряк *[див. Особливості застосування (5.2)]*

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини
еритема, свербіж, висип, кропив'янка

6.4 Обов'язкове звітування про серйозні побічні явища та лікарські помилки
Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням ЛАГЕВРІО, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче). FDA вимагає, щоб такі повідомлення через Форму 3500 FDA, включали наступне:

- Демографічні та основні характеристики пацієнтів (наприклад, ідентифікатор пацієнта, вік або дата народження, стать, вага, етнічна приналежність та раса)
- Заява «Застосування ЛАГЕВРІО для COVID-19 згідно з Дозволом на екстрене застосування (EUA)» під заголовком «**Опишіть явище, проблему або помилкове застосування препарату/лікарську помилку**»
- Інформація про серйозне побічне явище або лікарську помилку (наприклад, ознаки та симптоми, дані тестів/лабораторних аналізів, ускладнення, терміни початку прийому препарату щодо виникнення явища, тривалість явища, лікування, необхідне для пом'якшення явища, докази поліпшення/зникнення явища після припинення застосування або зменшення дози, докази повторної появи явища після повторного застосування, клінічні результати).
- Попередні захворювання пацієнта та використання супутніх препаратів
- Інформація про препарат (наприклад, дозування, спосіб застосування, національний код лікарського засобу (NDC) №).

Повідомлення про побічні явища та лікарські помилки слід надсилати за допомогою Форми 3500 до FDA MedWatch в один з наступних способів:

- Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплаченим пересиланням

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37693131

(https://www.fda.gov/media/76299/download) і поверніть:

- Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або
- Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або
- Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми

Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до:
Мерк Шарп і Доум ЛЛС, Рахвей, Нью-Джерсі США
Факс: 215-616-5677
Електронна пошта: dpoc.usa@msd.com

Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідають за надання обов'язкових відповідей на запити FDA щодо інформації про побічні явища та лікарські помилки після застосування ЛАГЕВРІО.

*Серйозні побічні явища визначаються як:

- Летальний наслідок;
- Побічне явище, що загрожує життю;
- Госпіталізація до стаціонару або продовження поточної госпіталізації;
- Постійна або значна недієздатність або істотне порушення здатності виконувати нормальні життєві функції;
- Вроджена аномалія/вроджений дефект;
- Інше важливе медичне явище, яке може потребувати медичного або хірургічного втручання з метою запобігання смерті, явище, що загрожує життю, госпіталізації, інвалідності або вродженій аномалії.

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

На підставі обмежених доступних даних з екстреного застосування ЛАГЕВРІО, схваленого згідно з цим EUA, не було виявлено жодної лікарської взаємодії. Клінічні дослідження лікарських взаємодій ЛАГЕВРІО із супутніми препаратами, включаючи інші препарати для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, не проводилися [*див. Клінічна фармакологія (12.3)*].

8 ЗАСТОСУВАННЯ У ОСОБЛИВИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Реєстр вагітності

Існує реєстр вагітності, згідно якого відстежуються результати вагітності у осіб, які зазнали впливу ЛАГЕВРІО під час вагітності.
Медичний працівник, який призначає препарат, повинен задокументувати, що вагітна особа була ознайомлена з реєстром вагітності за адресою https://covid-pr.pregistry.com або за номером 1-800-616-3791. Вагітні особи, які зазнали впливу ЛАГЕВРІО, або їхні медичні працівники можуть також повідомити про вплив препарату, звернувшись до Мерк Шарп і Доум ЛЛС, Рахвей, Нью-Джерсі США, за номером 1-877-888-4231.

Резюме ризиків

Згідно з даними, отриманими у дослідженнях на тваринах, ЛАГЕВРІО може завдати шкоди плоду при введенні вагітним особам. Відсутні дані про застосування ЛАГЕВРІО у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода; тому ЛАГЕВРІО не рекомендується застосовувати під час вагітності (*див. Інформація в рамці та Особливості застосування (5.1)*]. У дослідженні

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

оцінки впливу на репродуктивну функцію у тварин пероральне введення молнупіравіру вагітним щурам у період органогенезу призводило до ембріофетальної загибелі та тератогенності при експозиції NHC (N4-гідроксицитидин) у 8 разів більше, ніж у людини при рекомендованих дозах для людини (РДЛ), і затримці росту плода при експозиції NHC ≥3 рази, ніж у людини при РДЛ. Пероральне введення молнупіравіру вагітним кроликам у період органогенезу призводило до зниження маси тіла плода при експозиції NHC у 18 разів більше, ніж у людини при РДЛ (*див. Дані*). При розгляді питання про застосування ЛАГЕВРІО для вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарські засоби, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності. ЛАГЕВРІО можна призначати вагітним особам тільки після того, як медичний працівник, який призначає лікарські засоби, визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування ЛАГЕВРІО під час вагітності (*див. Інформація в рамці*). Існують ризики для матері та плода, пов'язані з відсутністю лікування COVID-19 під час вагітності (*див. Клінічні міркування*).

Передбачуваний фоновий ризик виникнення серйозних вроджених вад та викиднів у зазначеній популяції не відомий. Будь-яка вагітність має фоновий ризик вроджених дефектів, викидня чи інших негативних результатів. У загальній популяції США передбачуваний фоновий ризик виникнення серйозних вроджених вад та викиднів при клінічно визнаній вагітності становить 2–4% та 15–20% відповідно.

Клінічні міркування

Ризик для матері та/або ембріона/плода, пов'язаний із захворюванням

COVID-19 під час вагітності асоціюється з несприятливими наслідками для матері та плода, в тому числі з прееклампсією, еклампсією, передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок, венозним тромбоемболічним захворюванням та загибеллю плода.

Дані

Дані з досліджень на тваринах

У дослідженні ембріофетального розвитку (ЕФР) на щурах молнупіравір вводили перорально вагітним щурам у дозі 0, 100, 250 або 500 мг/кг/добу з 6 по 17 дні вагітності (ДВ). Молнупіравір також вводили перорально вагітним щурам у дозі до 1000 мг/кг/добу з 6 до 17 ДВ у попередньому дослідженні ЕФР. Ембріофетальна токсичність включала постімплантаційні втрати, вади розвитку ока, нирок, осьового скелета і ребер при дозі 1000 мг/кг/добу (у 8 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ) і зниження маси тіла плода та затримку осифікації при дозі ≥500 мг/кг/добу (в 3 рази більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ). Ембріофетальна токсичність не спостерігалася при дозі ≤250 мг/кг/добу (менше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ). Токсичність для матері включала зменшення споживання їжі та втрату маси тіла, що призвело до раннього умертвіння двох з шістнадцяти тварин при дозі 1000 мг/кг/добу, та зменшення набору маси тіла при дозі 500 мг/кг/добу.

У дослідженні ЕФР на кроликах молнупіравір вводили перорально вагітним кроликам у дозах 0, 125, 400, або 750 мг/кг/добу з 7 до 19 ДВ. Ембріофетальна токсичність обмежувалася зниженням маси тіла плода при дозі 750 мг/кг/добу (в 18 разів більше, ніж

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

експозиція NHC у людини при РДЛ). Ембріофетальна токсичність не спостерігалася при дозі ≤400 мг/кг/добу (в 7 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ). Токсичність для матері включала зниження споживання їжі та набору маси тіла, а також відхилення від норми у каловому зразку при дозі 750 мг/кг/добу.

У дослідженні пре- і постнатального розвитку молнупіравір вводили перорально самкам щурів у дозах до 500 мг/кг/добу (подібно до експозиції NHC у людини при РДЛ) з 6-го ДВ до 20-го дня лактації. Жодних реакцій у потомства не спостерігалося.

8.2 Лактація

Резюме ризиків

Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. NHC було виявлено в плазмі потомства щурів, які годували молоком та яким вводили молнупіравір (*див. Дані*). Невідомо, чи впливає молнупіравір на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, та чи впливає на рівень лактації.

Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на ЛАГЕВРІО, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування препаратом ЛАГЕВРІО та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО [*див. Особливості застосування (5.1, 5.3)*].

Дані

При введенні молнупіравіру щурам, що годують молоком, у дозі ≥250 мг/кг/добу в дослідженні пре- і постнатального розвитку, NHC був виявлений у плазмі потомства, що перебувало на грудному вигодовуванні.

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного віку

Згідно з дослідженнями на тваринах, ЛАГЕВРІО може завдати шкоди плоду при введенні вагітним особам.

Тестування на вагітність

Перед початком лікування препаратом ЛАГЕВРІО слід оцінити, чи є особа репродуктивного віку вагітною чи ні, якщо є клінічні показання [*див. Особливості застосування (5.1)*].

Контрацепція

Жінки

Слід рекомендувати особам репродуктивного віку належним чином та постійно використовувати надійний метод контрацепції, відповідно до тривалості лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО [*див. Особливості застосування (5.1)*].

Чоловіки

Хоча ризик вважається низьким, існує теоретична ймовірність того, що ЛАГЕВРІО може впливати на потомство чоловіків, які отримували лікування, з огляду на його механізм дії. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати належним чином надійний метод контрацепції на

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

постійній основі під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО.
Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО невідомий.

Результати застосування молнупіравіру були неоднозначними (ані чітко позитивними, ані негативними) в одному аналізі мутагенності *in vivo* ретикулоцитів і еритроцитів, які використовуються для відображення попереднього впливу на гемопоетичні стовбурові клітини в кістковому мозку. Молнупіравір не був мутагенним при оцінці аналізів *in vivo* печінки (соматичних клітин), кісткового мозку (соматичних клітин і стовбурових клітин) та сперми (статеві клітини самців) у трансгенних щурів, яким вводили молнупіравір протягом 28 днів. [*див. Доклінічна токсикологія (13.1)*].

8.4 Застосування у дітей
ЛАГЕВРІО не схвалено для застосування у пацієнтів віком до 18 років.
Токсичність для кісток і хрящів спостерігалася у 3-місячному токсикологічному дослідженні багаторазових доз на щурах. Безпеку та ефективність ЛАГЕВРІО у дітей не встановлено [*див. Особливості застосування (5.3) і Доклінічна токсикологія (13.2)*].

8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку
У дослідженні MOVe-OUT не спостерігали різниці в безпеці та переносимості між пацієнтами віком ≥65 років та молодшими пацієнтами, які отримували ЛАГЕВРІО. Коригування дози не рекомендується на підставі віку. Фармакокінетика (ФК) NHC була подібною у пацієнтів літнього віку порівняно з пацієнтами молодшого віку [*див. Клінічна фармакологія (12.3)*].

8.6 Порушення функції нирок
Не рекомендується коригування дози у пацієнтів з будь-яким ступенем порушення функції нирок. Нирковий кліренс не є значущим шляхом елімінації для NHC. Порушення функції нирок легкого або помірного ступенів тяжкості не мають суттєвого впливу на ФК NHC. Хоча ФК NHC не оцінювали у пацієнтів з рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м^2 або на діалізі, порушення функції нирок тяжкого ступеню і термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) не матимуть значного впливу на експозицію NHC [*див. Клінічна фармакологія (12.3)*].

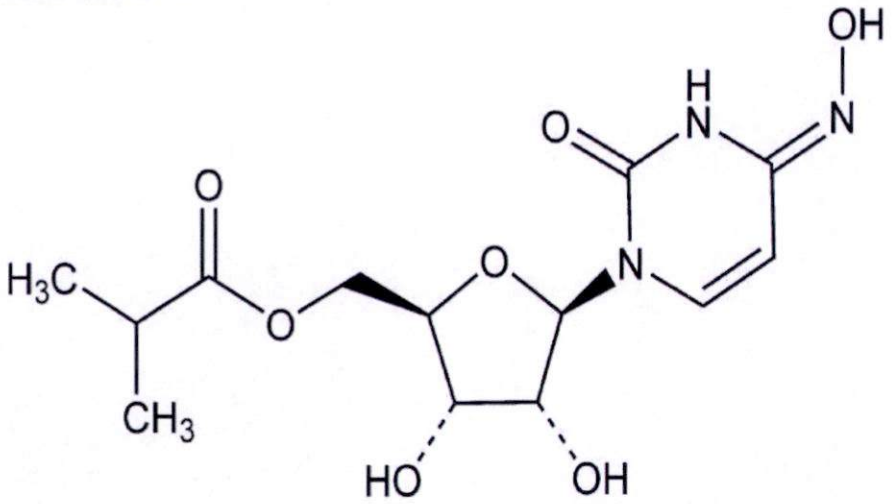
8.7 Порушення функції печінки
Пацієнтам з порушенням функції печінки коригування дози не рекомендується. Доклінічні дані вказують на те, що не очікується, що печінкова елімінація буде основним шляхом виведення NHC, тому малоймовірно, що печінкова недостатність впливатиме на експозицію NHC [*див. Клінічна фармакологія (12.3)*].

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ
Немає досвіду передозування ЛАГЕВРІО у людини. Лікування передозування ЛАГЕВРІО повинно включати загальні підтримуючі заходи, включаючи моніторинг клінічного стану пацієнта. Очікується, що гемодіаліз не призведе до ефективного виведення NHC.

11 ОПИС
Капсули ЛАГЕВРІО містять молнупіравір, аналог нуклеозиду, який пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом вірусного мутагенезу і є 5′-ізобутиратним ефіром рибонуклеозидного аналога N4-гідроксицитидину (NHC).

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

Хімічна назва молнупіравіру – {(2R,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-[(4Z)-4-(гідроксиіміно)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]оксолан-2-іл}метил 2-метилпропаноат. Його емпірична формула $C_{13}H_{19}N_3O_7$ і його молекулярна маса становить 329,31 г/моль. Його структурна формула:



Молнупіравір являє собою порошок від білого до майже білого кольору, розчинний у воді.

Кожна капсула ЛАГЕВРІО для перорального застосування містить 200 мг молнупіравіру та наступні допоміжні речовини: кроскармелоза натрію, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза та вода очищена. Оболонка капсули містить гіпромелозу, заліза оксид червоний і діоксид титану. Друк на капсулі нанесено білими чорнилами, що містять бутиловий спирт, зневоднений спирт, ізопропіловий спирт, калію гідроксид, пропіленгліколь, воду очищену, шелак, міцний розчин аміаку і діоксид титану.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Молнупіравір є проліками з противірусною активністю проти SARS-CoV-2. Він метаболізується до аналогу цитидинового нуклеозиду, NHC, який розподіляється в клітинах, де NHC фосфорилюється до утворення фармакологічно активного рибонуклеозидтрифосфату (NHC-TP). Включення NHC-TP (як NHC-монофосфат [NHC-MP]) у РНК SARS-CoV-2 вірусною РНК-полімеразою (nsp12) призводить до накопичення помилок у вірусному геномі, що призводить до інгібування реплікації. Механізм дії (відомий як катастрофа помилок вірусу або летальний мутагенез вірусу) підтверджується даними біохімічних аналізів та клітинних культур, дослідженнями інфекції SARS-CoV-2 на тваринних моделях та аналізом послідовностей геному SARS-CoV-2 у людей, які отримували ЛАГЕВРІО.

12.2 Фармакодинаміка

Зв'язок між NHC і внутрішньоклітинним NHC-TP з противірусною ефективністю не оцінювали клінічно.

УКРАЇНА
«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37693131

12.3 Фармакокінетика

Молнупіравір є проліками 5′-ізобутирату NHC, який гідролізується під час або після всмоктування. NHC, первинний циркулюючий аналіт, поглинається клітинами та анаболізується до NHC-TP. NHC виводиться шляхом метаболізму до уридину та/або цитидину тими самими шляхами, що задіяні в ендогенному метаболізмі піримідину. Фармакокінетика NHC наведена в Таблиці 2.

Концентрації NHC у плазмі крові пацієнтів (N=5) після застосування молнупіравіру через назогастральний або орогастральний зонд знаходилися в межах діапазону концентрацій NHC після перорального прийому капсул молнупіравіру за такою самою схемою дозування.

Таблиця 2: Фармакокінетика NHC після багаторазового перорального застосування 800 мг ЛАГЕВРІО кожні 12 годин

	Середнє геометричне NHC (%КВ)
Фармакокінетика у пацієнтів	
$AUC_{0\text{-}12год}$ (нг*год/мл)*	8260 (41,0)
C_{max} (нг/мл)*	2330 (36,9)
$C_{12год}$ (нг/мл)*	31,1 (124)
Фармакокінетика у здорових суб'єктів	
$AUC_{0\text{-}12год}$ (нг*год/мл)	8330 (17,9)
C_{max} (нг/мл)	2970 (16,8)
$C_{12год}$ (нг/мл)	16,7 (42,8)
AUC коефіцієнт накопичення	1,09 (11,8)
Абсорбція	
T_{max} (год)†	1,50 [1,00 – 2,02]
Вплив прийому їжі	Зменшення C_{max} на 35%, не впливає на AUC
Розподіл	
Зв'язування з білками плазми *(in vitro)*	0%
Уявний об'єм розподілу (L)*	142
Виведення	
Ефективний $t_{1/2}$ (год)	3,3
Уявний кліренс (л/год)*	76,9
Частка дози, що виводиться із сечею за часовий інтервал 0-12 год	3% (81,6%)

Значення були отримані з дослідження Фази I на здорових суб'єктах, якщо не вказано інше.
*Значення були отримані з популяційного ФК-аналізу.
†Медіана [min - max]

Особливі групи пацієнтів

Результати ФК аналізу популяцій показали, що вік, стать, раса, етнічна приналежність або тяжкість захворювання не впливають суттєво на ФК NHC.

Діти

ЛАГЕВРІО не досліджувався у дітей.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Нирковий кліренс не є значущим шляхом виведення NHC. У популяційному ФК-аналізі ниркова недостатність легкого або помірного ступеню тяжкості не мала суттєвого впливу

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

на ФК NHC. ФК молнупіравіру та NHC не оцінювали у пацієнтів із рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м^2 або на діалізі.

Пацієнти з печінковою недостатністю
ФК молнупіравіру та NHC не оцінювали у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступеню. Доклінічні дані вказують на те, що печінкова елімінація не буде значущим шляхом елімінації NHC; тому малоймовірно, що порушення функції печінки впливатиме на експозицію NHC.

Дослідження взаємодії лікарських засобів
В результаті досліджень *in vitro* було виявлено, що молнупіравір і NHC не є субстратами ферментів CYP або транспортерами P-gp і BCRP у людини. Результати досліджень *in vitro* також показали, що молнупіравір і NHC не є інгібіторами CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 і 3A4, або інгібіторами OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 і BCRP, або індукторами CYP1A2, 2B6 та 3A4. Взаємодію молнупіравіру із супутніми препаратами, включаючи інші методи лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, не оцінювали.

12.4 Мікробіологія
Противірусна активність
NHC, метаболіт нуклеозидного аналога молнупіравіру, був активним в аналізах на культурі клітин проти SARS-CoV-2 (ізолят USA-WA1/2020) з 50% ефективними концентраціями (значення EC_{50}) від 0,67 до 2,7 мкМ в клітинах A-549 і від 0,32 до 2,0 мкМ в клітинах Vero E6. NHC мав аналогічну антивірусну активність проти варіантів SARS-CoV-2 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) і Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.4 та BA.5), зі значенням EC_{50} 0,55–3,0 мкМ. NHC демонстрував неантагоністичну противірусну активність ремдесивіру проти SARS-CoV-2 у культурі клітин.

Резистентність
Не було виявлено жодних амінокислотних замін у SARS-CoV-2, пов'язаних із резистентністю до NHC, у клінічних дослідженнях Фази 2, у яких оцінювався ЛАГЕВРІО для лікування COVID-19. Дослідження оцінки селективності резистентності до NHC у SARS-CoV-2 в культурі клітин не завершено. Дослідження селективності резистентності були проведені з іншими коронавірусами (MHV і MERS-CoV) і показали низьку ймовірність розвитку резистентності до NHC. Після 30 пасажів у культурі клітин спостерігалося лише 2-кратне зниження чутливості і відсутність амінокислотних замін, пов'язаних з резистентністю до NHC.

У клінічних дослідженнях закодовані амінокислотні зміни (заміни, делеції або вставки) були більш ймовірними у вірусних послідовностях у суб'єктів, які отримували ЛАГЕВРІО порівняно з плацебо. У невеликої кількості суб'єктів зміни амінокислот у спайковому білку відбувалися в положеннях, таргетних для моноклональних антитіл та вакцин. Клінічне та суспільне значення для здоров'я цих змін невідомі.

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

Перехресна резистентність
NHC зберігав активність у культурі клітин проти вірусу із замінами полімерази (nsp 12) (наприклад F480L, V557L та E802D), пов'язаними зі зниженням чутливості до ремдесивіру, що вказує на відсутність перехресної резистентності.

Активність проти SARS-CoV-2 на тваринних моделях
Противірусну активність молнупіравіру було продемонстровано на моделях інфекції SARS-CoV-2 у мишей, хом'яків і тхорів, коли дозу вводили до або протягом 1–2 днів після вірусної провокації. У тхорів, інфікованих SARS-CoV-2, молнупіравір значно знижував вірусні титри SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах і повністю гальмував передачу вірусу до контактних тварин без лікування. У сирійських хом'яків, інфікованих SARS-CoV-2, молнупіравір зменшував рівень РНК вірусу та інфекційні титри вірусу в легенях тварин. Результати гістопатологічного аналізу легеневої тканини, зібраної після інфекції, вказали на значно знижений рівень вірусного антигену SARS-CoV-2 і меншу кількість уражень легень у тварин, які отримували молнупіравір, порівняно з контрольною групою.

Цитотоксичність in vitro
NHC, метаболіт нуклеозидного аналога молнупіравіру, мав різну цитотоксичність відносно різних типів клітин ссавців зі значеннями CC_{50} в діапазоні від 7,5 мкМ (лімфоїдна клітинна лінія людини CEM) до >100 мкМ в аналізах 3-денної експозиції. Молнупіравір пригнічував проліферацію клітин-попередників кісткового мозку людини зі значеннями CC_{50} 24,9 мкМ і 7,7 мкМ для проліферації еритроїдних і мієлоїдних клітин-попередників відповідно в аналізах 14-денного формування колоній.

Відскік вірусної РНК
Підвищення рівнів виділення РНК SARS-CoV-2 (тобто відскік РНК вірусу) після лікування у зразках з носоглотки спостерігалися на День 10, День 15 та/або День 29 у групі суб'єктів, які отримували ЛАГЕВРІО та плацебо у дослідженні Фази 3 MOVe-OUT. Приблизно 1% суб'єктів, які отримували ЛАГЕВРІО та плацебо, мали ознаки повторних симптомів COVID-19, що збігалися з відскоком рівнів вірусної РНК, виявлених у зразках з носоглотки.

Відскік вірусної РНК після лікування не був пов'язаний з первинним клінічним результатом – госпіталізація або смерть до Дня 29 після одноразового 5-денного курсу лікування препаратом ЛАГЕВРІО. Відскік вірусної РНК після лікування також не був пов'язаний з виявленням патогенного вірусу у культурах клітин в зразках мазка з носоглотки.

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенез

Молнупіравір у 6-місячному дослідженні канцерогенності на трансгенних мишах RasH2 (Tg.RasH2) після перорального застосування не був канцерогенним у будь-якій досліджуваній дозі (30, 100 або 300 мг/кг/добу).

Мутагенез

Молнупіравір і NHC були позитивними в аналізі зворотних мутацій у бактерій *in vitro* (аналіз Еймса) з і без метаболічної активації. Молнупіравір досліджували у двох *in vivo* моделях мутагенності у гризунів. Аналіз мутагенності *in vivo* Pig-a дав неоднозначні результати. Молнупіравір був негативним для соматичних і статевих клітин в аналізі мутагенності *in vivo* на трансгенних гризунах Big Blue® (cII Locus). Молнупіравір був

«МСД УКРАЇНА» ідентифікаційний код 37693131

негативним щодо індукції хромосомного пошкодження мікроядер *in vitro* (з і без метаболічної активації) та в аналізах мікроядер *in vivo* у щурів.

На підставі сукупності наявних даних щодо генотоксичності та тривалості лікування (5 днів), молнупіравір має низький ризик генотоксичності.

Порушення фертильності

Не спостерігалося жодного впливу на фертильність, продуктивність спарювання або ранній ембріональний розвиток, коли молнупіравір вводили самкам або самцям щурів при експозиціях NHC приблизно у 2 і 6 разів більше, відповідно, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ.

13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин

Зміни в результаті токсичності для кісток і хрящів, що призводять до порушення трансформації ростового хряща у нові кістки, спостерігалися в стегновій та гомілковій кістках щурів у 3-місячному дослідженні токсичності при застосуванні дози ≥500 мг/кг/добу (в 5 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ). Не спостерігалося токсичності для кісток чи хрящів у 1-місячному дослідженні токсичності на щурах при застосуванні дози до 500 мг/кг/добу (в 4 і 8 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ у жінок і чоловіків відповідно), у собак, які отримували дозу до 50 мг/кг/добу протягом 14 днів (подібно до експозиції NHC у людини при РДЛ) або в 1-місячному дослідженні токсичності на мишах при застосуванні дози до 2000 мг/кг/добу (в 19 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ).

Ростовий хрящ відсутній у зрілих скелетах, тому результати досліджень щодо впливу на кістки та хрящі не стосуються дорослих людей, але можуть бути актуальними для дітей [*див. Особливості застосування (5.3) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.4)*].

Спостерігалася оборотна дозозалежна токсичність для кісткового мозку, яка впливає на всі лінії гемопоетичних клітин, у собак при застосуванні дози ≥17 мг/кг/добу (менше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ). Незначне зниження кількості клітин периферичної крові та тромбоцитів спостерігали через 7 днів лікування молнупіравіром, що прогресувало до більш серйозних гематологічних змін після 14 днів лікування. Не спостерігали ані токсичності для кісткового мозку, ані гематологічної токсичності в 1-місячному дослідженні токсичності на мишах для доз до 2000 мг/кг/добу (в 19 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ) і в 3-місячному дослідженні токсичності на щурах для доз до 1000 мг/кг/добу (в 9 і 15 разів більше, ніж експозиція NHC у людини при РДЛ у жінок і чоловіків, відповідно).

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні дані, що підтверджують це EUA, базуються на даних 1433 рандомізованих суб'єктів у дослідженні Фази 3 MOVe-OUT (NCT04575597). MOVe-OUT є рандомізованим, плацебо-контрольованим, подвійним сліпим клінічним дослідженням з вивчення ЛАГЕВРІО для лікування негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості, які мають ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19 та/або госпіталізації. Прийнятні суб'єкти були віком від 18 років і мали один або кілька попередньо визначених факторів ризику прогресування захворювання: вік старше 60 років, цукровий діабет, ожиріння (ІМТ ≥30), хронічне захворювання нирок, серйозні

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37693131

захворювання серця, хронічна обструктивна хвороба легень або рак в активній формі. Дослідження включало суб'єктів із симптомами, які не були вакциновані проти SARS-CoV-2 і які мали лабораторно підтверджену інфекцію SARS-CoV-2 та появу симптомів протягом 5 днів після рандомізації. Суб'єкти були рандомізовані 1:1 для отримання 800 мг ЛАГЕВРІО або плацебо перорально двічі на день протягом 5 днів.

При включенні в дослідження середній вік усіх рандомізованих суб'єктів становив 43 роки (діапазон: від 18 до 90); 17% суб'єктів були старше 60 років і 3% були віком від 75 років; 49% суб'єктів були чоловіками; 57% були світлошкірими, 5% темношкірими або афроамериканцями, 3% азіатами, 50% іспанцями або латиноамериканцями. Більшість суб'єктів було включено з центрів Латинської Америки (46%) та Європи (33%); 12% були включені в Африці, 6% були включені в Північній Америці і 3% були включені в Азії. Сорок вісім відсотків суб'єктів отримували ЛАГЕВРІО або плацебо протягом 3 днів після появи симптомів COVID-19. Найпоширенішими факторами ризику були ожиріння (74%), вік старше 60 років (17%) та цукровий діабет (16%). Серед 792 досліджуваних (55% від загальної рандомізованої популяції) з доступними вихідними результатами ідентифікації варіанта/клади SARS-CoV-2, 58% були інфіковані Delta (лінії B.1.617.2 і AY), 20% були інфіковані Mu (B.1.621), 11% були інфіковані Gamma (P.1), а решта були інфіковані іншими варіантами/кладами. Загалом, вихідні демографічні характеристики та характеристики захворювання були добре збалансовані між групами лікування.

У Таблиці 3 наведено результати первинної кінцевої точки (відсоток суб'єктів, які були госпіталізовані або померли до 29 дня з будь-якої причини). Результати ефективності базуються на результатах невакцинованих дорослих віком від 18 років, які мали один або кілька заздалегідь визначених факторів ризику прогресування захворювання: вік старше 60 років, цукровий діабет, ожиріння (ІМТ ≥30), хронічні захворювання нирок, серйозні захворювання серця, хронічна обструктивна хвороба легень або рак в активній стадії.
На Рисунку 1 представлені результати за певними підгрупами. Ці аналізи підгруп вважаються дослідницькими. Дані недоступні для деяких підгруп суб'єктів, які мають високий рівень ризику прогресування до тяжкої форми COVID-19, як визначено Центром з контролю і профілактики захворювань США (CDC).

Таблиця 3. Результати ефективності у негоспіталізованих дорослих з COVID-19*

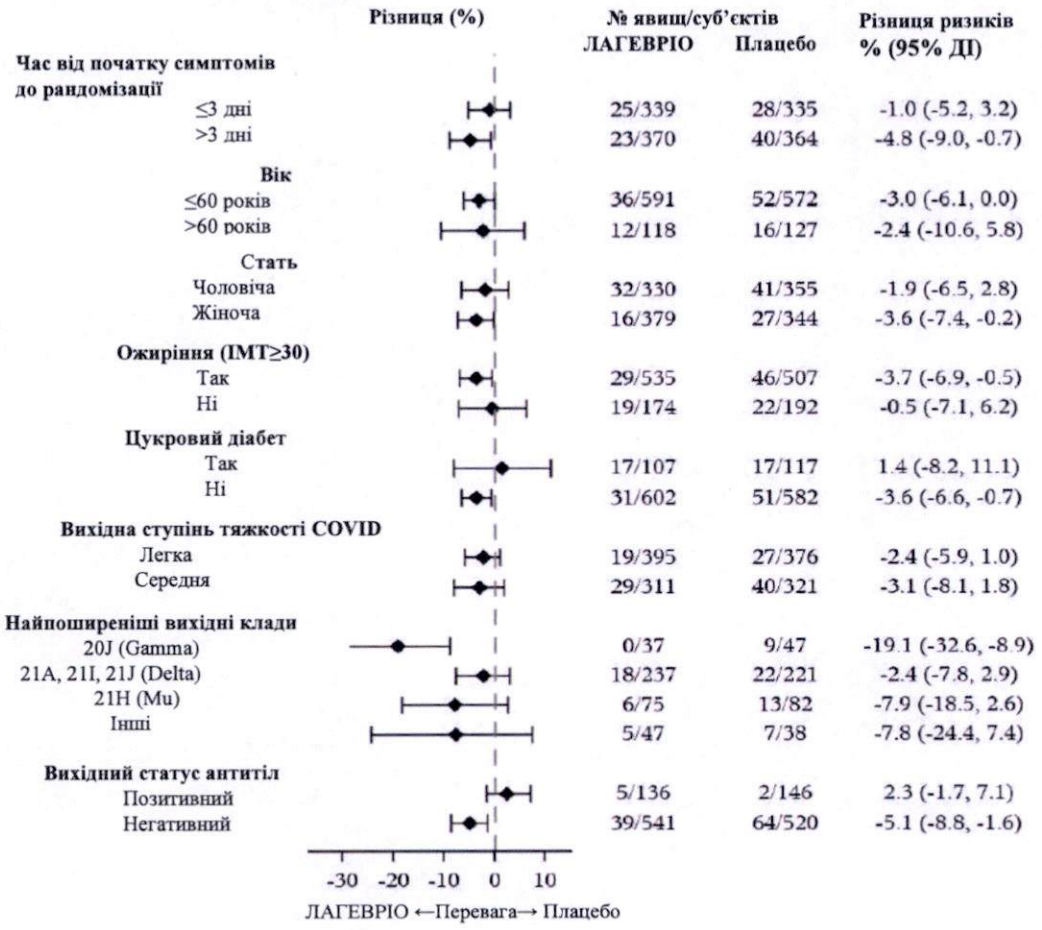
ЛАГЕВРІО (N=709) n (%)	**Плацебо (N=699) n (%)**	**Коригована різниця ризиків % (95% ДІ)**
Госпіталізація з будь-якої причини ≥24 години для невідкладної допомоги або летальний наслідок до Дня 29		
48 (6,8%)	68 (9,7%)	-3,0% (-5,9%, -0,1%)
Смертність з будь-якої причини до Дня 29		
1 (0,1%)	9 (1,3%)	

*Визначення первинної ефективності базувалося на плановому проміжному аналізі за участі 762 суб'єктів. В результаті проміжного аналізу було виявлено, що 7,3% пацієнтів, які отримували ЛАГЕВРІО, були госпіталізовані або померли до Дня 29 (28/385), порівняно з 14,1% пацієнтів, які отримували плацебо (53/377). Коригована різниця ризиків склала -6,8% з 95% ДІ (-11,3%, -2,4%) і 2-стороннім p-значенням = 0,0024.
Кориговане зниження відносного ризику при застосуванні ЛАГЕВРІО порівняно з плацебо для всіх рандомізованих суб'єктів склало 30% (95% ДІ: 1%, 51%).

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * м.КИЇВ * УКРАЇНА * «МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

Аналізи коригуються коефіцієнтом стратифікації часу появи симптомів COVID-19 (≤3 дні проти >3 [4-5] днів).

Рисунок 1. Результати ефективності у підгрупі негоспіталізованих дорослих з COVID-19 – усі рандомізовані суб'єкти



Відповідний довірчий інтервал заснований на методі Міттінена і Нурмінена.
Модифікована популяція усіх пацієнтів, рандомізованих для отримання лікування, є популяцією аналізу ефективності.
Вихідні зразки сироватки оцінювали за допомогою анти-N аналізу Roche Elecsys для перевірки наявності антитіл (IgM, IgG та IgA) до білка нуклеокапсида SARS-CoV-2.
Висновки щодо результатів аналізів цих підгруп вважаються дослідницькими.

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Форма випуску

ЛАГЕВРІО, капсули випускається у наступній формі:

Вміст	Опис	Форма випуску	NDC
Молнупіравір 200 мг	Непрозорі капсули помаранчевого кольору (Swedish Orange) з корпоративним	По 40 капсул у пляшці	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07 NDC-0006-5055-09

«МСД УКРАЇНА» ідентифікаційний код 37693131

	логотипом та «82», нанесеними білими чорнилами.		

Зберігання та поводження
Зберігати капсули ЛАГЕВРІО при температурі від 20°C до 25°C (від 68°F до 77°F); відхилення допускаються за температур від 15°C до 30°C (від 59°F до 86°F) [*див. Контрольована кімнатна температура за USP*].

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Як медичний працівник, який призначає лікарські засоби, ви повинні повідомити пацієнту та/або особі, яка здійснює догляд за ним, інформацію, що відповідає «ІНФОРМАЦІЙНОМУ ЛИСТКУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ТА ОСІБ, ЯКІ ЗДІЙСНЮЮТЬ ДОГЛЯД ЗА НИМИ» та задокументувати, що інформацію було надано. Копію цього Інформаційного листка необхідно надати пацієнту та/або особі, яка здійснює догляд за ним, до застосування ЛАГЕВРІО (*див. Інформація в рамці*).

Реакції гіперчутливості
Слід проінформувати пацієнтів, що повідомлялося про реакції гіперчутливості навіть після прийому 1 дози ЛАГЕВРІО і що вони повинні припинити прийом препарату та повідомити свого медичного працівника при перших ознаках висипу на шкірі, кропив'янки або інших шкірних реакцій, прискореного серцебиття, труднощів під час ковтання або дихання, будь-якого набряку, який свідчить про ангіоневротичний набряк (наприклад, набряк губ, язика, обличчя, відчуття стискання у горлі, охриплість), або інших симптомів алергічної реакції [*див. Особливості застосування (5.2)*].

Ризик токсичності для плода
Слід повідомити пацієнтам, що ЛАГЕВРІО не рекомендується застосовувати під час вагітності, оскільки це може завдати шкоди плоду. Слід порадити особам репродуктивного віку повідомити своєму лікарю про відому або підозрювану вагітність [*див. Інформація в рамці, Особливості застосування (5.1) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1)*].

Слід порадити особам репродуктивного віку належним чином та постійно використовувати ефективні методи контрацепції під час прийому ЛАГЕВРІО та протягом 4 днів після прийому останньої дози.

Хоча ризик вважається низьким, існує теоретична ймовірність того, що ЛАГЕВРІО може впливати на потомство чоловіків, що отримували препарат, з огляду його на механізм дії. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати належним чином надійний метод контрацепції на постійній основі під час прийому ЛАГЕВРІО та протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО. Ризик через 3 місяці після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО невідомий. *[див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.3)*].

Ризик токсичності для кісток і хрящів
ЛАГЕВРІО не схвалений для застосовування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки він може впливати на ріст кісток та формування хрящів [*див. Особливості застосування (5.3) та Застосування у особливих груп пацієнтів (8.4)*].

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

Реєстр вагітності

Існує реєстр вагітності, згідно з яким відстежуються результати вагітності у осіб, які приймали ЛАГЕВРІО під час вагітності. Заохочуйте до участі та консультуйте пацієнтів щодо того, як вони можуть зареєструватися у реєстрі вагітності на сайті https://covid-pr.pregistry.com або 1-800-616-3791 [*див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.1)*].

Лактація

Грудне вигодовування не рекомендується під час прийому ЛАГЕВРІО та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО. Слід порадити особам, що годують грудьми, розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози ЛАГЕВРІО [*див. Застосування у особливих груп пацієнтів (8.2)*].

Вказівки щодо застосування

Слід рекомендувати пацієнтам приймати ЛАГЕВРІО з їжею або без їжі. Слід рекомендувати пацієнтам ковтати капсули ЛАГЕВРІО цілими, не відкриваючи, не розламуючи та не подрібнюючи капсули. Слід рекомендувати пацієнтам, якщо вони пропустили дозу ЛАГЕВРІО протягом 10 годин після звичайного прийому, вони повинні прийняти її якомога швидше і відновити звичайний графік дозування. Якщо пацієнт пропустив прийом дози більше ніж на 10 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а натомість прийняти наступну дозу у встановлений час. Слід порадити пацієнту не подвоювати дозу, щоб компенсувати пропущену дозу [*див. Спосіб застосування та дози (2.2)*].

Вміст капсул ЛАГЕВРІО можна змішати з водою та вводити через НГ/ОГ, Г та ГЄ зонди. Проінформуйте пацієнтів, щоб вони дотримувалися рекомендацій, описаних в інструкції для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами [*див. Спосіб застосування та дози (2.3)*].

Повідомте пацієнта про те, що важливо завершити повний 5-денний курс лікування та продовжити ізоляцію відповідно до рекомендацій органів охорони здоров'я для максимального кліренсу вірусу та мінімізації трансмісії SARS-CoV-2 [*див. Спосіб застосування та дози (2.2)*].

18 ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИРОБНИКА

Для отримання додаткової інформації відвідайте сайт: www.molnupiravir.com

Якщо у вас виникли запитання, будь ласка, зв'яжіться за номером 1-800-672-6372

Виготовлено для: Мерк Шарп і Доум ЛЛС
Рахвей, Нью-Джерсі 07065, США

Для отримання патентної інформації: www.msd.com/research/patent
Авторські права © 2021-2024 Мерк і Ко., Інк., Рахвей, Нью-Джерсі, США та філії.
Всі права захищені.
usfshcp-mk4482-c-2406r010

Текст інструкції затверджено
Реєстрове МЗ
22.04.2026.

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR LAGEVRIO™ (molnupiravir) CAPSULES

HIGHLIGHTS OF EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA)
These highlights of the EUA do not include all the information needed to use LAGEVRIO under the EUA. See the FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS for LAGEVRIO.

LAGEVRIO™ (molnupiravir) capsules, for oral use
Original EUA Authorized Date: 12/23/2021
Revised EUA Authorized Date: 06/2024

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF LAGEVRIO UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

Refer to FULL FACTSHEET for details.

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Use in Specific Populations (Section 8.3), Nonclinical Toxicology (Section 13.1): Updated	06/2024
Dosage and Administration (Section 2.3): Addition of administration via gastrostomy and gastrojejunostomy feeding tubes	06/2024
Mandatory Requirements Box, Emergency Use Authorization (Section 1): Updated	10/2023
Limitations of Authorized Use (Section 1): Updated	10/2023
Adverse Reactions: Removal of Section 6.5	10/2023
Adverse Reactions (Section 6.2): update to post-authorization experience section	07/2023

----------EUA FOR LAGEVRIO----------

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an EUA for the emergency use of the unapproved LAGEVRIO, a nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis for the treatment of adults with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19):

- who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for
- whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate.

LAGEVRIO is not FDA-approved for any use including for use for the treatment of COVID-19. Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, carefully consider the known and potential risks and benefits. (1)

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE (1)

- LAGEVRIO is not authorized
  - for use in patients less than 18 years of age (5.3)
  - for initiation of treatment in patients requiring hospitalization due to COVID-19. Benefit of treatment with LAGEVRIO has not been observed in subjects when treatment was initiated after hospitalization due to COVID-19. (2.1)
  - for use for longer than 5 consecutive days.
  - for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.

LAGEVRIO may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which LAGEVRIO belongs (i.e., anti-infectives).

LAGEVRIO is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of LAGEVRIO under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

See the box in the beginning of the Full Fact Sheet for details on mandatory requirements for administration of LAGEVRIO under emergency use authorization.

See Full Fact Sheet for Healthcare Providers for the justification for emergency use of drugs during the COVID-19 pandemic, information on available alternatives, and additional information on COVID-19.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food. (2.1, 2.3)
- Take LAGEVRIO as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset. (2.1)
- Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2. (2.1)
- LAGEVRIO is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacy have not been established. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 200 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

No contraindications have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Embryo-Fetal Toxicity: LAGEVRIO is not recommended for use during pregnancy. (5.1, 8.1, 8.3)
- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis have been reported with LAGEVRIO. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue LAGEVRIO. (5.2)
- Bone and Cartilage Toxicity: LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. (5.3, 8.4, 13.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥ 1%) are diarrhea, nausea, and dizziness. (6.1)

You or your designee must report all SERIOUS ADVERSE EVENTS or MEDICATION ERRORS potentially related to LAGEVRIO (1) by submitting FDA Form 3500 online, (2) by downloading this form and then submitting by mail or fax, or (3) contacting the FDA at 1-800-FDA-1088 to request this form. Please also provide a copy of this form to Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ USA at 1-800-672-6372 or Fax 215-616-5677 (6.4)

----------DRUG INTERACTIONS----------

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA. (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: The use of LAGEVRIO is not recommended during pregnancy. Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception correctly and consistently, as applicable, for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. (8.1, 8.3)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. (8.2)

See FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS.



TABLE OF CONTENTS*

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF LAGEVRIO UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of LAGEVRIO in Adult Patients

2.2 Dosage Adjustments in Specific Populations

2.3 Administration via Nasogastric (NG), Orogastric (OG) and Gastrostomy (G) Tubes that are 12F or Larger or via Gastrojejunostomy (GJ) Tubes that are 14F or Larger

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

5.2 Hypersensitivity Including Anaphylaxis

5.3 Bone and Cartilage Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

6.2 Post-Authorization Experience

6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

18 MANUFACTURER INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the EUA are not listed



FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ADMINISTRATION OF LAGEVRIO UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION

In order to mitigate the risks of using this unapproved product under the EUA and to optimize the potential benefit of LAGEVRIO, the following steps are required. Use of LAGEVRIO under this EUA is limited to the following (all requirements must be met):

1. Treatment of adults with mild-to-moderate COVID-19 who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death and for whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate *[see Limitations of Authorized Use (1)]*.

2. As the prescribing healthcare provider, review the information contained within the "Fact Sheet for Patients and Caregivers" with your patient or caregiver prior to the patient receiving LAGEVRIO. Healthcare providers must provide the patient/caregiver with an electronic or hard copy of the "Fact Sheet for Patients and Caregivers" prior to the patient receiving LAGEVRIO and must document that the patient/caregiver has been given an electronic or hard copy of the "Fact Sheet for Patients and Caregivers".

3. The prescribing healthcare providers must inform the patient/caregiver that:
    i. LAGEVRIO is an unapproved drug that is authorized for use under this Emergency Use Authorization.
    ii. Other therapeutics are currently approved for the same use as LAGEVRIO *[see Emergency Use Authorization (1) - Information Regarding Available Alternatives for the EUA Authorized Use]*.
    iii. There are benefits and risks of taking LAGEVRIO as outlined in the "Fact Sheet for Patients and Caregivers."
    iv. There is a pregnancy registry.
    v. Females of childbearing potential should use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable, for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO.
    vi. Males of reproductive potential who are sexually active with females of childbearing potential should use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose.

4. The prescribing healthcare provider must assess whether a female of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

5. Based on findings from animal reproduction studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. If LAGEVRIO is used during pregnancy, prescribing healthcare providers must communicate to the patient the known and potential benefits and the potential risks of LAGEVRIO use during pregnancy, as outlined in the "Fact Sheet for Patients and Caregivers" *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

6. If the decision is made to use LAGEVRIO during pregnancy, the prescriber must document that the known and potential benefits and the potential risks of LAGEVRIO use during pregnancy, as outlined in the "Fact Sheet for Patients and Caregivers," were discussed with the patient.

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

7. The prescribing healthcare provider must document that a pregnant individual was made aware of the pregnancy registry at https://covid-pr.pregistry.com or 1-800-616-3791.

8. The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory reporting of all medication errors and serious adverse events potentially related to LAGEVRIO within 7 calendar days from the healthcare provider's awareness of the event *[see Adverse Reactions (6.4)]*.

For information on clinical studies of LAGEVRIO and other therapies for the treatment of COVID-19, see www.clinicaltrials.gov .

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product LAGEVRIO™ for treatment of adults with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19):

- who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Refer to CDC website[1] for additional details, and for
- whom alternative COVID-19 treatment options approved or authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- LAGEVRIO is not authorized for use in patients who are less than 18 years of age *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- LAGEVRIO is not authorized for initiation of treatment in patients hospitalized due to COVID-19[2]. Benefit of treatment with LAGEVRIO has not been observed in subjects when treatment was initiated after hospitalization due to COVID-19 *[see Dosing and Administration (2.1)]*.
- LAGEVRIO is not authorized for use for longer than 5 consecutive days.
- LAGEVRIO is not authorized for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.

LAGEVRIO may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which LAGEVRIO belongs (i.e., anti-infectives).

LAGEVRIO is not approved for any use, including for use for the treatment of COVID-19.

Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, carefully consider the known and potential risks and benefits *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

LAGEVRIO is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of LAGEVRIO under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

Justification for Emergency Use of Drugs During the COVID-19 Pandemic

There is currently an outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2, a novel coronavirus. The Secretary of HHS has:

---

[1] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html . Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

[2] Should a patient require hospitalization after starting treatment with LAGEVRIO, the patient may complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider's discretion.

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

- Determined that there is a public health emergency, or significant potential for a public health emergency, related to COVID-19[3].
- Declared that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products for the prevention or treatment of COVID-19[4].

An EUA is a FDA authorization for the emergency use of an unapproved product or unapproved use of an approved product (i.e., drug, biological product, or device) in the United States under certain circumstances including, but not limited to, when the Secretary of HHS declares that there is a public health emergency that affects the national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves biological agent(s) or a disease or condition that may be attributable to such agent(s). Criteria for issuing an EUA include:

- The biological agent(s) can cause a serious or life-threatening disease or condition;
- Based on the totality of the available scientific evidence (including data from adequate and well-controlled clinical trials, if available), it is reasonable to believe that
  - the product may be effective in diagnosing, treating, or preventing the serious or life-threatening disease or condition; and
  - the known and potential benefits of the product - when used to diagnose, prevent, or treat such disease or condition - outweigh the known and potential risks of the product, taking into consideration the material threat posed by the biological agent(s);
- There is no adequate, approved, and available alternative to the product for diagnosing, preventing, or treating the serious or life-threatening disease or condition.

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

Veklury (remdesivir) is FDA-approved for the treatment of COVID-19 in adults and pediatric patients (at least 28 days old and weighing at least 3 kg) who are not hospitalized and have mild-to-moderate COVID-19, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Veklury is administered via intravenous infusion for a total treatment duration of 3 days.

Although Veklury is an approved alternative to LAGEVRIO for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, FDA does not consider Veklury to be an adequate alternative to

---

[3] *See* U.S. Department of Health and Human Services, Determination of a Public Health Emergency and Declaration that Circumstances Exist Justifying Authorizations Pursuant to Section 564(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3. February 4, 2020; https://www.federalregister.gov/documents/2020/02/07/2020-02496/determination-of-public-health-emergency. *See also* U.S. Department of Health and Human Services, Amended Determination of a Public Health Emergency or Significant Potential for a Public Health Emergency Pursuant to Section 564(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b). March 15, 2023 ("Amended Determination"); https://www.federalregister.gov/documents/2023/03/20/2023-05609/covid-19-emergency-use-authorization-declaration.

[4] *See* U.S. Department of Health and Human Services, Declaration that Circumstances Exist Justifying Authorizations Pursuant to Section 564(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3, 85 FR 18250 (April 1, 2020); https://www.federalregister.gov/documents/2020/04/01/2020-06905/emergency-use-authorization-declaration. *See also* Amended Determination ("The declarations issued pursuant to section 564(b)(1) of the FD&C Act that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of certain in vitro diagnostics, personal respiratory protective devices, other medical devices and drugs and biological products, as set forth in those declarations, and that are based on the February 4, 2020 determination, remain in effect until those declarations are terminated in accordance with section 564 of the FD&C Act.").

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

LAGEVRIO for this authorized use because it may not be feasible or clinically appropriate for certain patients (e.g., it requires a 3-day intravenous treatment duration).

Paxlovid (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets co-packaged for oral use) is FDA-approved for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Paxlovid is administered orally for a total treatment duration of 5 days. Although Paxlovid is an approved alternative to LAGEVRIO for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, FDA does not consider Paxlovid to be an adequate alternative to LAGEVRIO for this authorized use because it may not be clinically appropriate for patients on medications that are primarily metabolized by CYP3A and/or that are strong CYP3A inducers.

For additional information on all products authorized for treatment or prevention of COVID-19, please see https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization .

For information on clinical studies of LAGEVRIO and other therapies for the treatment of COVID-19, see www.clinicaltrials.gov.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of LAGEVRIO in Adult Patients

The dosage in adult patients is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Take LAGEVRIO as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset *[see Emergency Use Authorization (1) and Clinical Studies (14)]*.

Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2 *[see Patient Counseling Information (17)]*.

LAGEVRIO is not authorized for use for longer than 5 consecutive days because the safety and efficacy have not been established.

If the patient misses a dose of LAGEVRIO within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.

Should a patient require hospitalization after starting treatment with LAGEVRIO, the patient may complete the full 5 day treatment course per the healthcare provider's discretion.

2.2 Dosage Adjustments in Specific Populations

No dosage adjustment is recommended based on renal or hepatic impairment or in geriatric patients *[see Use in Specific Populations (8.5, 8.6, 8.7)]*.

2.3 Administration via Nasogastric (NG), Orogastric (OG) and Gastrostomy (G) Tubes that are 12F or Larger or via Gastrojejunostomy (GJ) Tubes that are 14F or Larger

1. Open four (4) capsules and transfer contents into a clean container with a lid.
2. Add 40 mL of water to the container.
3. Put the lid on the container and shake to mix the capsule contents and water thoroughly for 3 minutes.
    - **NOTE**: Capsule contents may not dissolve completely.
    - The prepared mixture may have visible undissolved particulates and are acceptable for administration.

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

4. Flush the tube with 5 mL of water prior to administration.
5. Using an appropriate syringe, draw up the entire contents from the container and administer immediately through the tube. If using a GJ tube, administer through the gastric port. Do not keep the mixture for future use.
6. If any portion of the capsule contents are left in the container, add 10 mL of water to the container, mix, and using the same syringe draw up the entire contents of the container and administer through the tube. Repeat as needed until no capsule contents are left in the container or syringe.
7. Flush the tube with 5 mL of water twice (10 mL total) after administration of the mixture.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 200 mg, Swedish Orange opaque size 0 capsules. The capsules have the corporate logo and "82" printed in white ink.

4 CONTRAINDICATIONS

No contraindications have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

There are limited clinical data available for LAGEVRIO. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with LAGEVRIO use.

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of LAGEVRIO in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, LAGEVRIO is not recommended for use during pregnancy. When considering LAGEVRIO for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy to the pregnant individual. LAGEVRIO is authorized to be prescribed to a pregnant individual only after the healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use LAGEVRIO during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy were communicated to the pregnant individual.

Advise individuals of childbearing potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception correctly and consistently, as applicable, during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3 and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated. Pregnancy status does not need to be confirmed in patients who have undergone permanent sterilization, are currently using an intrauterine system or contraceptive implant, or in whom pregnancy is not possible. In all other patients, assess whether the patient is pregnant based on the first day of last menstrual period in individuals who have regular menstrual cycles, is using a reliable method of contraception correctly and consistently or have had a negative pregnancy test. A pregnancy test is recommended if the individual has irregular menstrual cycles, is unsure of the first day of last menstrual period or is not using effective contraception correctly and consistently *[see Box]*.

5.2 Hypersensitivity Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with LAGEVRIO. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue LAGEVRIO and initiate appropriate medications and/or supportive care.

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

5.3 Bone and Cartilage Toxicity
LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age because it may affect bone and cartilage growth. Bone and cartilage toxicity was observed in rats after repeated dosing *[see Nonclinical Toxicity (13.2)]*. The safety and efficacy of LAGEVRIO have not been established in pediatric patients *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies
The following adverse reactions have been observed in the clinical study of LAGEVRIO that supported the EUA. The adverse reaction rates observed in these clinical trials cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. Additional adverse events associated with LAGEVRIO may become apparent with more widespread use.

Overall, more than 900 subjects have been exposed to LAGEVRIO 800 mg twice daily in clinical trials. The safety assessment of LAGEVRIO is primarily based on an analysis from subjects followed through Day 29 in the Phase 3 study in non-hospitalized subjects with COVID-19 (MOVe-OUT) *[see Clinical Studies (14)]*.

The safety of LAGEVRIO was evaluated based on an analysis of a Phase 3 double-blind trial (MOVe-OUT) in which 1,411 non-hospitalized subjects with COVID-19 were randomized and treated with LAGEVRIO (N=710) or placebo (N=701) for up to 5 days. Adverse events were those reported while subjects were on study intervention or within 14 days of study intervention completion/discontinuation.

Discontinuation of study intervention due to an adverse event occurred in 1% of subjects receiving LAGEVRIO and 3% of subjects receiving placebo. Serious adverse events occurred in 7% of subjects receiving LAGEVRIO and 10% receiving placebo; most serious adverse events were COVID-19 related. Adverse events leading to death occurred in 2 (<1%) subjects receiving LAGEVRIO and 12 (2%) of subjects receiving placebo.

The most common adverse reactions in the LAGEVRIO treatment group in MOVe-OUT are presented in Table 1, all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Table 1: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 1% of Subjects Receiving LAGEVRIO in MOVe-OUT*

	LAGEVRIO N=710	**Placebo N=701**
Diarrhea	2%	2%
Nausea	1%	1%
Dizziness	1%	1%
*Frequencies of adverse reactions are based on all adverse events attributed to study intervention by the investigator.		

Laboratory Abnormalities
Selected Grade 3 and 4 laboratory abnormalities in chemistry (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and lipase) and hematology (hemoglobin, platelets, and leukocytes) parameters all occurred at a rate of less than or equal to 2% and occurred at a similar rate across arms in MOVe-OUT.

6.2 Post-Authorization Experience
The following adverse reactions have been identified during post-authorization use of LAGEVRIO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size,

it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal Disorders
vomiting

Immune System Disorders
hypersensitivity, anaphylaxis, angioedema *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders
erythema, pruritus, rash, urticaria

6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors
The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory reporting of all serious adverse events* and medication errors potentially related to LAGEVRIO within 7 calendar days from the healthcare provider's awareness of the event, using FDA Form 3500 (for information on how to access this form, see below). The FDA requires that such reports, using FDA Form 3500, include the following:

- Patient demographics and baseline characteristics (e.g., patient identifier, age or date of birth, gender, weight, ethnicity, and race)
- A statement "*LAGEVRIO* use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" under the **"Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error"** heading
- Information about the serious adverse event or medication error (e.g., signs and symptoms, test/laboratory data, complications, timing of drug initiation in relation to the occurrence of the event, duration of the event, treatments required to mitigate the event, evidence of event improvement/disappearance after stopping or reducing the dosage, evidence of event reappearance after reintroduction, clinical outcomes).
- Patient's preexisting medical conditions and use of concomitant products
- Information about the product (e.g., dosage, route of administration, NDC #).

Submit adverse event and medication error reports, using Form 3500, to FDA MedWatch using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (https://www.fda.gov/media/76299/download) and return by:
  - Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
  - Fax to 1-800-FDA-0178, or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:
Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ USA
Fax: 215-616-5677
E-mail: dpoc.usa@msd.com

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of LAGEVRIO.

*Serious adverse events are defined as:

- Death;
- A life-threatening adverse event;
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;

- A persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- A congenital anomaly/birth defect;
- Other important medical event, which may require a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interactions have been identified based on the limited available data on the emergency use of LAGEVRIO authorized under this EUA. No clinical drug-drug interaction trials of LAGEVRIO with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, have been conducted *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Registry

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to LAGEVRIO during pregnancy. The prescribing healthcare provider must document that a pregnant individual was made aware of the pregnancy registry at https://covid-pr.pregistry.com or 1-800-616-3791. Pregnant individuals exposed to LAGEVRIO or their healthcare providers can also report the exposure by contacting Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ USA at 1-877-888-4231.

Risk Summary

Based on animal data, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to pregnant individuals. There are no available human data on the use of LAGEVRIO in pregnant individuals to evaluate the risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes; therefore, LAGEVRIO is not recommended during pregnancy *[see Box and Warnings and Precautions (5.1)]*. In an animal reproduction study, oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 8 times the human NHC (N4-hydroxycytidine) exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced fetal growth at ≥ 3 times the human NHC exposure at the RHD. Oral administration of molnupiravir to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced fetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD (see *Data*). When considering LAGEVRIO for a pregnant individual, the prescribing healthcare provider must communicate the known and potential benefits and the potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy to the pregnant individual. LAGEVRIO may only be prescribed to a pregnant individual after the prescribing healthcare provider has determined that the benefits would outweigh the risks for that individual patient. If the decision is made to use LAGEVRIO during pregnancy, the prescribing healthcare provider must document that the known and potential benefits and potential risks of using LAGEVRIO during pregnancy were communicated to the pregnant individual *[see Box]*. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy *(see Clinical Considerations)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

COVID-19 in pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes, including preeclampsia, eclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, venous thromboembolic disease, and fetal death.

Data

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

Animal Data
In an embryofetal development (EFD) study in rats, molnupiravir was administered orally to pregnant rats at 0, 100, 250, or 500 mg/kg/day from gestation days (GDs) 6 to 17. Molnupiravir was also administered orally to pregnant rats at up to 1,000 mg/kg/day from GDs 6 to 17 in a preliminary EFD study. Developmental toxicities included post-implantation losses, malformations of the eye, kidney, and axial skeleton, and rib variations at 1,000 mg/kg/day (8 times the human NHC exposure at the RHD) and decreased fetal body weights and delayed ossification at ≥500 mg/kg/day (3 times the human NHC exposure at the RHD). There were no developmental toxicities at ≤250 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Maternal toxicities included decreased food consumption and body weight losses, resulting in the early sacrifice of two of sixteen animals at 1,000 mg/kg/day, and decreased body weight gain at 500 mg/kg/day.

In an EFD study in rabbits, molnupiravir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 125, 400, or 750 mg/kg/day from GDs 7 to 19. Developmental toxicity was limited to reduced fetal body weights at 750 mg/kg/day (18 times the human NHC exposures at the RHD). There was no developmental toxicity at ≤400 mg/kg/day (7 times the human NHC exposures at the RHD). Maternal toxicities included reduced food consumption and body weight gains, and abnormal fecal output at 750 mg/kg/day.

In a pre- and post-natal developmental study, molnupiravir was administered orally to female rats at doses up to 500 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD) from GD6 through lactation day 20. No effects were observed in offspring.

8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of molnupiravir or its metabolites in human milk. NHC was detected in the plasma of nursing pups from lactating rats administered molnupiravir *(see Data)*. It is unknown whether molnupiravir has an effect on the breastfed infant or effects on milk production.

Based on the potential for adverse reactions in the infant from LAGEVRIO, breastfeeding is not recommended during treatment with LAGEVRIO and for 4 days after the final dose. A lactating individual may consider interrupting breastfeeding and may consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

Data
When molnupiravir was administered to lactating rats at ≥250 mg/kg/day in the pre- and post-natal development study, NHC was detected in plasma of nursing pups.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
Based on animal studies, LAGEVRIO may cause fetal harm when administered to a pregnant individual.

Pregnancy Testing
Prior to initiating treatment with LAGEVRIO, assess whether an individual of childbearing potential is pregnant or not, if clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Contraception
Females
Advise individuals of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently, as applicable for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Males

While the risk is regarded as low, there is a theoretical risk for LAGEVRIO to affect offspring of treated males based on its mechanism of action. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently during treatment and for at least 3 months after the last dose of LAGEVRIO.
The risk beyond three months after the last dose of LAGEVRIO is unknown.

Molnupiravir was equivocal (neither clearly positive nor negative) in one *in vivo* mutagenicity assay of reticulocytes and RBCs which are used to reflect prior effects on hematopoietic stem cells in bone marrow. Molnupiravir was not mutagenic when assessed in *in vivo* assays of liver (somatic cells), bone marrow (somatic cells and stem cells), and sperm (male germ cells) from transgenic rats administered molnupiravir for 28 days *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use
LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 years of age.
Bone and cartilage toxicity were observed in a 3-month, repeat-dose toxicology study in rats. The safety and efficacy of LAGEVRIO have not been established in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.3) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

8.5 Geriatric Use
In MOVe-OUT, there was no difference in safety and tolerability between patients ≥65 years of age and younger patients who were treated with LAGEVRIO. No dosage adjustment is recommended based on age. The PK of NHC was similar in geriatric patients compared to younger patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

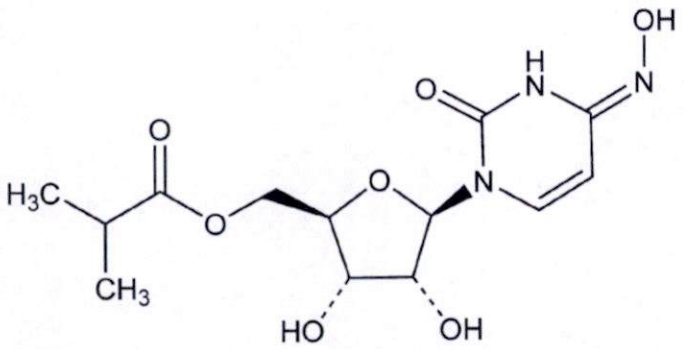
8.6 Renal Impairment
No dosage adjustment in patients with any degree of renal impairment is recommended. Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. Mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the PK of NHC. While the PK of NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m^2 or on dialysis, severe renal impairment, and end-stage renal disease (ESRD) are not expected to have a significant effect on NHC exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment
No dosage adjustment in patients with hepatic impairment is recommended. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination therefore, hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE
There is no human experience of overdosage with LAGEVRIO. Treatment of overdose with LAGEVRIO should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Hemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

11 DESCRIPTION
LAGEVRIO capsules contain molnupiravir, a nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis and is the 5′-isobutyrate ester of the ribonucleoside analog N4-hydroxycytidine (NHC).

The chemical name for molnupiravir is {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate. It has an empirical formula of $C_{13}H_{19}N_3O_7$ and its molecular weight is 329.31 g/mol. Its structural formula is:



Molnupiravir is a white to off-white powder that is soluble in water.

Each LAGEVRIO capsule, for oral use, contains 200 mg of molnupiravir and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose and purified water. The capsule shell is made of hypromellose, red iron oxide and titanium dioxide. The capsule is printed with white ink made of butyl alcohol, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, shellac, strong ammonia solution and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Molnupiravir is a prodrug with antiviral activity against SARS-CoV-2. It is metabolized to the cytidine nucleoside analogue, NHC which distributes into cells where NHC is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP incorporation (as NHC-monophosphate [NHC-MP]) into SARS-CoV-2 RNA by the viral RNA polymerase (nsp12) results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. The mechanism of action (known as viral error catastrophe or viral lethal mutagenesis) is supported by biochemical and cell culture data, studies of SARS-CoV-2 infection in animal models, and analyses of SARS-CoV-2 genome sequences in human subjects treated with LAGEVRIO.

12.2 Pharmacodynamics

The relationship between NHC and intracellular NHC-TP with antiviral efficacy has not been evaluated clinically.

12.3 Pharmacokinetics

Molnupiravir is a 5′-isobutyrate prodrug of NHC that is hydrolyzed during or after absorption. NHC, the primary circulating analyte, is taken up by cells and anabolized to NHC-TP. NHC is eliminated by metabolism to uridine and/or cytidine through the same pathways involved in endogenous pyrimidine metabolism. NHC pharmacokinetics are shown in Table 2.

Plasma NHC concentrations in patients (N=5) following administration of molnupiravir via nasogastric or orogastric tube fell within the range of NHC concentrations following oral molnupiravir capsule administration under the same dosing regimen.

Table 2: Pharmacokinetics of NHC After Multiple Oral Administration of 800 mg LAGEVRIO Every 12 Hours

	NHC Geometric Mean (%CV)
Pharmacokinetics in Patients	
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng*hr/mL)*	8260 (41.0)
C_{max} (ng/mL)*	2330 (36.9)
C_{12hr} (ng/mL)*	31.1 (124)

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

Pharmacokinetics in Healthy Subjects	
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng*hr/mL)	8330 (17.9)
C_{max} (ng/mL)	2970 (16.8)
C_{12hr} (ng/mL)	16.7 (42.8)
AUC Accumulation Ratio	1.09 (11.8)
Absorption	
T_{max} (hr)†	1.50 [1.00 – 2.02]
Effect of Food	35% reduction in C_{max}, no effect on AUC
Distribution	
Plasma Protein Binding (*in vitro*)	0%
Apparent Volume of Distribution (L)*	142
Elimination	
Effective $t_{1/2}$ (hr)	3.3
Apparent Clearance (L/hr)*	76.9
Fraction of dose excreted in urine over the time interval of 0-12 hours	3% (81.6%)
Values were obtained from a Phase 1 study of healthy subjects, unless otherwise indicated. *Values were obtained from population PK analysis. †Median [min - max]	

Specific Populations

Population PK analysis results indicated that age, sex, race, ethnicity, or disease severity do not meaningfully influence the PK of NHC.

Pediatric Patients

LAGEVRIO has not been studied in pediatric patients.

Patients with Renal Impairment

Renal clearance is not a meaningful route of elimination for NHC. In a population PK analysis, mild or moderate renal impairment did not have a meaningful impact on the PK of NHC. The PK of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m^2 or on dialysis.

Patients with Hepatic Impairment

The PK of molnupiravir and NHC has not been evaluated in patients with moderate and severe hepatic impairment. Preclinical data indicate that hepatic elimination is not expected to be a major route of NHC elimination; therefore, hepatic impairment is unlikely to affect NHC exposure.

Drug Interaction Studies

In vitro study results indicated that molnupiravir and NHC are not substrates of CYP enzymes or human P-gp and BCRP transporters. *In vitro* study results also indicated that molnupiravir and NHC are not inhibitors of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 or inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1 and BCRP or inducers of CYP1A2, 2B6, and 3A4. The interaction between molnupiravir with concomitant medications, including other treatments for mild-to-moderate COVID-19, has not been evaluated.

12.4 Microbiology

Antiviral Activity

NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) with 50% effective concentrations (EC_{50} values) ranging between 0.67 to 2.7 µM in A-549 cells and 0.32 to 2.0 µM in Vero E6 cells. NHC had similar antiviral activity against SARS-CoV-2 variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) and Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.1.1,

«МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37693131

BA.2, BA.4 and BA.5), with mean EC_{50} values of 0.55-3.0 µM. NHC had non-antagonistic antiviral activity with remdesivir against SARS-CoV-2 in cell culture.

Resistance
No amino acid substitutions in SARS-CoV-2 associated with resistance to NHC have been identified in Phase 2 clinical trials evaluating LAGEVRIO for the treatment of COVID-19. Studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture have not been completed. Resistance selection studies have been conducted with other coronaviruses (MHV and MERS-CoV) and showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture, only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified.

In clinical trials, encoded amino acid changes (substitutions, deletions or insertions) were more likely to be detected in viral sequences in subjects treated with LAGEVRIO compared to placebo. In a small number of subjects amino acid changes in the spike protein occurred at positions targeted by monoclonal antibodies and vaccines. The clinical and public health significance of these changes are unknown.

Cross-Resistance
NHC retained activity in cell culture against virus with polymerase (nsp 12) substitutions (e.g., F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir susceptibility, indicating a lack of cross-resistance.

Activity against SARS-CoV-2 in animal models
The antiviral activity of molnupiravir has been demonstrated in mouse, hamster, and ferret models of SARS-CoV-2 infection when dosing was administered prior to or within 1-2 days after viral challenge. In SARS-CoV-2 infected ferrets, molnupiravir significantly reduced SARS-CoV-2 viral titers in the upper respiratory tract and completely inhibited viral spread to untreated contact animals. In SARS-CoV-2 infected Syrian hamsters, molnupiravir reduced viral RNA and infectious virus titers in the lungs of animals. Histopathological analysis of lung tissue harvested after infection showed significantly reduced SARS-CoV-2 viral antigen levels and a lower abundance of pulmonary lesions in molnupiravir-treated animals compared with controls.

In Vitro Cytotoxicity
NHC, the nucleoside analogue metabolite of molnupiravir, had variable cytotoxicity against different mammalian cell types with CC_{50} values ranging from 7.5 µM (human lymphoid CEM cell line) to >100 µM, in 3-day exposure assays. Molnupiravir inhibited the proliferation of human bone marrow progenitor cells with CC_{50} values of 24.9 µM and 7.7 µM for erythroid and myeloid progenitor proliferation, respectively, in 14-day colony formation assays.

Viral RNA Rebound
Post-treatment increases in SARS-CoV-2 RNA shedding levels (i.e., viral RNA rebound) in nasopharyngeal samples were observed on Day 10, Day 15, and/or Day 29 in a subset of LAGEVRIO and placebo recipients in the Phase 3 MOVe-OUT trial. Approximately 1% of both LAGEVRIO and placebo recipients had evidence of recurrent COVID-19 symptoms coinciding with a rebound in viral RNA levels in nasopharyngeal samples.

Post-treatment viral RNA rebound was not associated with the primary clinical outcome of hospitalization or death through Day 29 following the single 5-day course of LAGEVRIO treatment. Post-treatment viral RNA rebound also was not associated with the detection of cell culture infectious virus in nasopharyngeal swab samples.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
Carcinogenesis

Molnupiravir was not carcinogenic in a 6-month oral carcinogenicity study in RasH2 transgenic (Tg.RasH2) mice at any dose tested (30, 100 or 300 mg/kg/day).

Mutagenesis
Molnupiravir and NHC were positive in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames assay) with and without metabolic activation. Molnupiravir was studied in two *in vivo* rodent mutagenicity models. The *in vivo* Pig-a mutagenicity assay gave equivocal results. Molnupiravir was negative in *in vivo* Big Blue® (cII Locus) transgenic rodent mutagenicity assays in somatic and germ cells. Molnupiravir was negative for induction of chromosomal damage in *in vitro* micronucleus (with and without metabolic activation) and *in vivo* rat micronucleus assays.

Based on the totality of the available genotoxicity data and the duration of treatment (5 days), molnupiravir is low risk for genotoxicity.

Impairment of Fertility
There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when molnupiravir was administered to female or male rats at NHC exposures approximately 2 and 6 times, respectively, the human NHC exposure at the RHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
Bone and cartilage toxicity changes resulting in impaired transformation of growth cartilage into new bone were observed in the femur and tibia of rats in a 3-month toxicity study at ≥ 500 mg/kg/day (5 times the human NHC exposure at the RHD). There was no bone or cartilage toxicity in a 1-month toxicity study in rats up to 500 mg/kg/day (4 and 8 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively), in dogs dosed for 14 days up to 50 mg/kg/day (similar to the human NHC exposure at the RHD), or in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD).

Growth cartilage is not present in mature skeletons, therefore the bone and cartilage findings are not relevant for adult humans but may be relevant for pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

Reversible, dose-related bone marrow toxicity affecting all hematopoietic cell lines was observed in dogs at ≥17 mg/kg/day (less than the human NHC exposure at the RHD). Mild decreases in peripheral blood cell and platelet counts were seen after 7 days of molnupiravir treatment progressing to more severe hematological changes after 14 days of treatment. Neither bone marrow nor hematological toxicity was observed in a 1-month toxicity study in mice up to 2,000 mg/kg/day (19 times the human NHC exposure at the RHD) and a 3-month toxicity study in rats up to 1,000 mg/kg/day (9 and 15 times the human NHC exposure at the RHD in females and males, respectively).

14 CLINICAL STUDIES
Clinical data supporting this EUA are based on data from 1,433 randomized subjects in the Phase 3 MOVe-OUT trial (NCT04575597). MOVe-OUT is a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial studying LAGEVRIO for the treatment of non-hospitalized patients with mild-to-moderate COVID-19 who are at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization. Eligible subjects were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. The study included symptomatic subjects not vaccinated against SARS-CoV-2 and who had laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset within 5 days of randomization. Subjects were randomized 1:1 to receive 800 mg of LAGEVRIO or placebo orally twice daily for 5 days.

At baseline, in all randomized subjects, the median age was 43 years (range:18 to 90); 17% of subjects were over 60 years of age and 3% were 75 years of age or older; 49% of subjects were

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

male; 57% were White, 5% Black or African American, 3% Asian, 50% Hispanic or Latino. The majority of subjects were enrolled from sites in Latin America (46%) and Europe (33%); 12% were enrolled in Africa, 6% were enrolled in North America and 3% were enrolled in Asia. Forty-eight percent of subjects received LAGEVRIO or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (74%), over 60 years of age (17%), and diabetes (16%). Among 792 subjects (55% of total randomized population) with available baseline SARS-CoV-2 variant/clade identification results, 58% were infected with Delta (B.1.617.2 and AY lineages), 20% were infected with Mu (B.1.621), 11% were infected with Gamma (P.1), and the remainder were infected with other variants/clades. Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 3 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalized or died through Day 29 due to any cause). The efficacy results are based on unvaccinated adults who were 18 years of age and older and had one or more pre-defined risk factors for disease progression: over 60 years of age, diabetes, obesity (BMI ≥30), chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease, or active cancer. Please refer to Figure 1 for results by certain subgroups. These subgroup analyses are considered exploratory. Data are not available in certain subgroups of subjects who are at high risk for progression to severe COVID-19 as defined by CDC.

Table 3. Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19*

LAGEVRIO (N=709) n (%)	**Placebo (N=699) n (%)**	**Adjusted Risk Difference % (95% CI)**
All-cause hospitalization ≥24 hours for acute care or death through Day 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
All-cause mortality through Day 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	

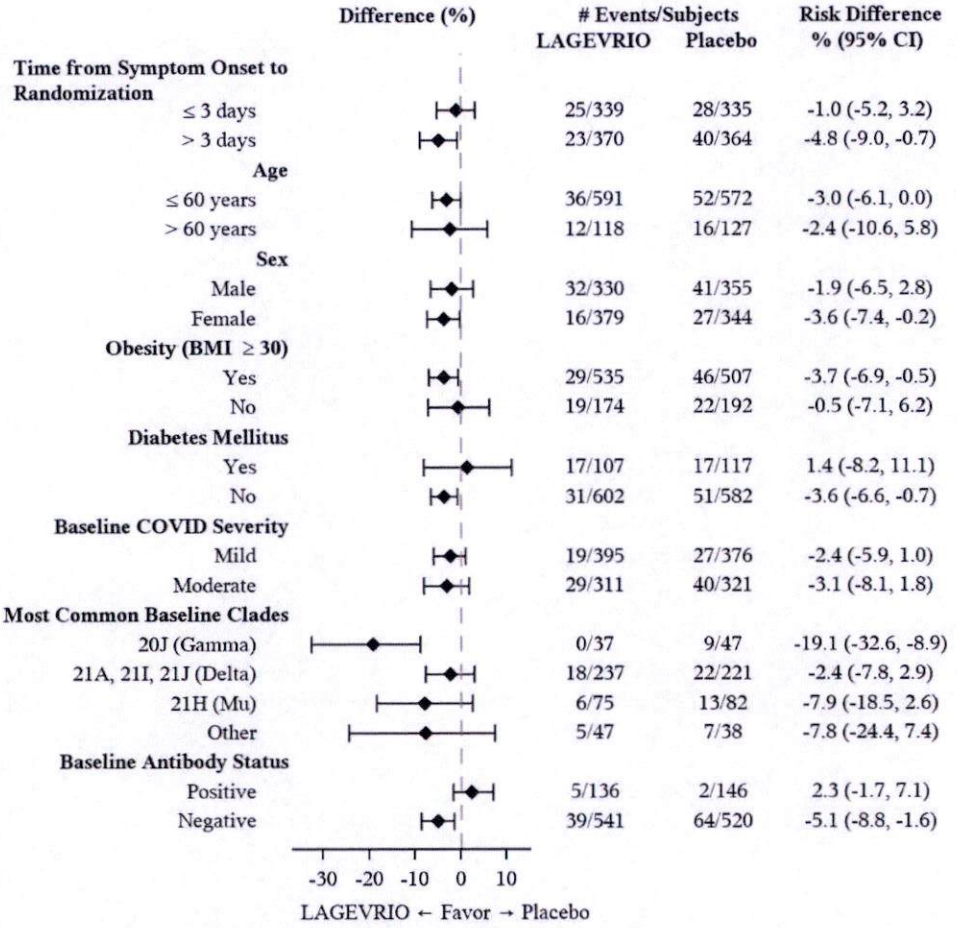
*The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 762 subjects. At the interim analysis, 7.3% of patients who received LAGEVRIO were either hospitalized or died through Day 29 (28/385), compared with 14.1% of placebo-treated patients (53/377). The adjusted risk difference was -6.8% with a 95% CI of (-11.3%, -2.4%) and 2-sided p-value = 0.0024.

Adjusted relative risk reduction of LAGEVRIO compared to placebo for all randomized subjects was 30% (95% CI: 1%, 51%).

Analyses are adjusted by the stratification factor of time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days).

Figure 1. Subgroup Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 - All-Randomized Subjects

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * УКРАЇНА * м.КИЇВ * УКРАЇНА *
«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131



The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method.
The modified intent-to-treat population is the efficacy analysis population.
Baseline serum samples were evaluated with the Roche Elecsys anti-N assay to test for the presence of antibodies (IgM, IgG and IgA) against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein.
The findings of these subgroup analyses are considered exploratory.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

LAGEVRIO capsules are supplied as follows:

Contents	Description	How Supplied	NDC
200 mg molnupiravir	Swedish Orange opaque capsules with corporate logo and "82" printed in white ink	40 count bottles	NDC-0006-5055-06 NDC-0006-5055-07 NDC-0006-5055-09

Storage and Handling

Store LAGEVRIO capsules at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted between 15° to 30°C (59° to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * м.КИЇВ * УКРАЇНА * «МСД УКРАЇНА» Ідентифікаційний код 37593131

As a prescribing healthcare practitioner, you must communicate to the patient and/or caregiver information consistent with the "FACT SHEET FOR PATIENTS AND CAREGIVERS" and document that information was provided. A copy of this Fact Sheet should be provided to the patient and/or caregiver prior to receiving LAGEVRIO *[see Box]*.

Hypersensitivity Reactions
Inform patients that hypersensitivity reactions have been reported, even following a single dose of LAGEVRIO, and to discontinue the drug and to inform their healthcare provider at the first sign of a skin rash, hives or other skin reactions, a rapid heartbeat, difficulty in swallowing or breathing, any swelling suggesting angioedema (for example, swelling of the lips, tongue, face, tightness of the throat, hoarseness), or other symptoms of an allergic reaction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Risk of Fetal Toxicity
Advise patients that LAGEVRIO is not recommended for use in pregnancy because it may cause fetal harm. Advise individuals of childbearing potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Box, Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise individuals of childbearing potential to use effective contraception correctly and consistently while taking LAGEVRIO and for 4 days after the last dose.

While the risk is regarded as low, there is a theoretical risk for LAGEVRIO to affect offspring of treated males based on its mechanism of action. Advise sexually active individuals with partners of childbearing potential to use a reliable method of contraception correctly and consistently while taking LAGEVRIO and for at least 3 months after the last dose of LAGEVRIO. The risk beyond 3 months after the last dose of LAGEVRIO is unknown *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Risk of Bone and Cartilage Toxicity
LAGEVRIO is not authorized for use in patients less than 18 year of age as it may affect bone growth and cartilage formation *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

Pregnancy Registry
There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in individuals exposed to LAGEVRIO during pregnancy. Encourage participation and advise patients about how they may enroll in the pregnancy registry at https://covid-pr.pregistry.com or 1-800-616-3791 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation
Breastfeeding is not recommended while taking LAGEVRIO and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO. Advise lactating individuals to consider interrupting breastfeeding and to consider pumping and discarding breast milk during treatment and for 4 days after the last dose of LAGEVRIO *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration Instructions
Inform patients to take LAGEVRIO with or without food. Advise patients to swallow LAGEVRIO capsules whole, and to not open, break, or crush the capsules. Instruct patients that if they miss a dose of LAGEVRIO and it is within 10 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 10 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. Advise the patient to not double the dose to make up for a missed dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

«МСД УКРАЇНА»
Ідентифікаційний код 37593131

LAGEVRIO capsule contents can be mixed with water and given via NG/OG, G and GJ tubes. Inform patients to follow the instructions as described in the fact sheet for patients and caregivers *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Alert the patient of the importance of completing the full 5-day treatment course and to continuing isolation in accordance with public health recommendations to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2 *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

18 MANUFACTURER INFORMATION
For additional information visit: www.molnupiravir.com

If you have questions, please contact
1-800-672-6372

Manuf. for: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

For patent information: www.msd.com/research/patent
Copyright © 2021-2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.
All rights reserved.
usfshcp-mk4482-c-2406r010

