



Oggetto: Trattamenti farmacologici dell'infezione da COVID-19. Nuove indicazioni

Ai Direttori Generali
Aziende ULSS del Veneto
Azienda Ospedale Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Alle OO.SS. dei Medici di Medicina Generale

e, p.c. All'Assessore alla Sanità
Servizi Sociali-Programmazione Socio Sanitaria

Al Direttore Direzione Farmaceutico, Protesica,
Dispositivi Medici

Al Direttore Programmazione Sanitaria-LEA

Al Direttore Generale
Azienda Zero

Anticorpi monoclonali

La Regione del Veneto, con riferimento all'impiego degli Anticorpi Monoclonali nei pazienti con COVID-19, ha adottato uno specifico documento di indirizzo che ha definito modalità e percorsi organizzativi finalizzati a intercettare ed avviare tempestivamente i pazienti candidabili al trattamento (nota prot. n. 117057 del 12.3.2021).

Nelle ultime settimane, gli Anticorpi Monoclonali sono carenti a livello nazionale e regionale, pertanto come condiviso con gli specialisti infettivologi dei Centri ospedalieri individuati quali Centri di Riferimento per la Prescrizione (CRP) nelle riunioni del 28 e del 31.12.2021, si richiama l'importanza di riservare tali terapie ai pazienti ad alto rischio di progressione a COVID-19 severo per la presenza di fattori di rischio definiti nel registro AIFA, in particolare le comorbidità, ovvero obesità ($BMI \geq 30$ o $\geq 95^{\circ}$ percentile nei pazienti < 18 anni), insufficienza renale cronica, diabete non compensato, immunodeficienza primitiva o secondaria, malattia cerebro-cardiovascolare, epatopatia cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica, emoglobinopatie, patologie del neurosviluppo e neurodegenerative.

Inoltre, come già definito nel sopracitato documento regionale relativo agli anticorpi, andrebbero privilegiati i pazienti in cui la somministrazione viene effettuata entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Area Sanità e Sociale

Palazzo Molin – S. Polo, 2513 – 30123 Venezia – tel. 041/2793540-3447-3522-3460
e-mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it - pec.: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



La segnalazione dei casi candidabili viene spesso effettuata dai MMG/ PLS ai quali si richiede il massimo rispetto dei criteri di selezione definiti da AIFA al fine di meglio ottimizzare le risorse disponibili.

Si invitano pertanto le Aziende Sanitarie ad informare i MMG/PLS del territorio dell'attuale situazione di carenza e precisare -anche tramite momenti di confronto tra MMG e specialisti- i criteri di selezione al trattamento. Si richiede inoltre ai MMG che selezionano i pazienti per il trattamento con anticorpi monoclonali di specificare al paziente che, a causa del limitato numero di trattamenti disponibili, il centro prescrittore potrebbe non essere in grado di soddisfare la richiesta, ma suggerire eventuali terapie alternative.

Molnupiravir

Con Decreto del Ministero della Salute del 26.11.2021 (pubblicato in GU n.295 del 13.12.2021) è stata concessa l'autorizzazione alla temporanea distribuzione dei farmaci antivirali orali molnupiravir e paxlovid, per il trattamento di COVID-19, privi di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale, in quanto i farmaci sembrano efficaci nel ridurre il tasso di ospedalizzazione e morte, a fronte di un profilo di tollerabilità apparentemente accettabile.

Le informazioni relative al farmaco Molnupiravir sono allegare e comunque reperibili al sito <https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19>.

Con determina AIFA n. DG/1644/2021 del 29.12.2021 (GU n.308 del 29.12.2021) sono state quindi definite le condizioni di utilizzo del farmaco molnupiravir impiegato *“per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave”*. In particolare si precisa che la somministrazione del prodotto deve avvenire il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i 5 giorni dall'inizio degli stessi. I centri utilizzatori specificatamente individuati devono compilare il Registro AIFA dedicato.

Il primo farmaco ad essere distribuito nei prossimi giorni alle Regioni è il molnupiravir che potrà essere somministrato unicamente nei pazienti che presentano i fattori di rischio individuati da AIFA, ovvero in presenza di patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia grave, immunodeficienza primaria o acquisita, obesità (BMI \geq 30), malattia cerebrovascolare grave, diabete non compensato ed epatopatia cronica.

Alla luce di quanto sopra, si definiscono le modalità ed i percorsi organizzativi necessari ad intercettare ed avviare tempestivamente i pazienti candidabili al trattamento con il farmaco antivirale orale molnupiravir.

Tenuto conto che molnupiravir è un farmaco ad uso orale, al fine di facilitare l'accesso tempestivo alla terapia, le Aziende sanitarie dovranno promuovere percorsi di cura territoriali attraverso i Distretti, individuando quale Centro Prescrittore di Riferimento (CRP) per molnupiravir l'UOC Cure Primarie.

L'UOC Cure Primarie del Distretto opererà in stretto collegamento con la UO Malattie infettive di riferimento sia per l'iniziale fase di formazione al trattamento, che per la richiesta di eventuali consulenze su specifici casi.

I Medici delle UOC Cure Primarie, una volta formati verranno successivamente abilitati alla prescrizione di molnupiravir dalla Direzione sanitaria, secondo le procedure definite da AIFA per l'impiego dei Registri, e avranno il compito di verificare le condizioni di eleggibilità, effettuare la prescrizione e la

Area Sanità e Sociale

Palazzo Molin – S. Polo, 2513 – 30123 Venezia – tel. 041/2793540-3447-3522-3460

e-mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it - pec.: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



dispensazione dopo aver raccolto il previsto Consenso informato, nonché effettuare *follow-up* della terapia, con il supporto dei Medici USCA. La COT assicura la continuità informativa tra i diversi attori coinvolti nel processo, fornendo le informazioni al MMG/PLS del paziente, al Medico segnalante, etc.

A fronte delle prescrizioni compilate nel Registro AIFA, l'USCA incaricata dalla UOC Cure Primarie riceverà dalla Farmacia ospedaliera il farmaco per la successiva consegna al domicilio del paziente. Il monitoraggio della terapia, che viene assunta dal paziente per una durata di 5 giorni al proprio domicilio è in capo al CRP di riferimento (UOC Cure Primarie) che si avvarrà del supporto dei Medici USCA.

Sarà cura di ogni Azienda sanitaria favorire questo modello organizzativo di presa in carico domiciliare, attivando le necessarie forme di collaborazione tra UO Malattie infettive e Distretti al fine di garantire la formazione del personale sull'impiego di questo farmaco e assicurare la consulenza per ogni evenienza da parte degli specialisti infettivologi.

Accanto al modello organizzativo territoriale, rimane sempre valida la possibilità per i CRP di prescrivere il farmaco molnupiravir su segnalazione del MMG utilizzando lo stesso modello organizzativo della somministrazione degli Anticorpi monoclonali. Giova a tal proposito ricordare che le indicazioni di impiego del molnupiravir sono sovrapponibili a quelle degli anticorpi monoclonali (pazienti adulti non ospedalizzati con COVID-19 lieve/moderato ad alto rischio di progressione a COVID-19 severo). Il CRP potrà quindi valutare, in base alle condizioni cliniche del paziente e alla disponibilità di farmaci, se indirizzare il paziente al trattamento orale o alla infusione con Anticorpi monoclonali.

Di seguito la descrizione delle modalità organizzative per l'utilizzo del farmaco molnupiravir quando prescritto ed erogato dal CRP:

- ✓ La segnalazione del paziente eleggibile al trattamento è compito del Medico di medicina generale (MMG), del Medico USCA, dei Medici di Continuità Assistenziale, del Medico di Pronto Soccorso e, più in generale, del Medico che entra in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza. Alla comparsa dei sintomi correlabili, in via prioritaria - e comunque entro 12 ore - deve essere accertata la positività a SARS-CoV-2 con test molecolare o con test antigenico rapido, secondo le disposizioni regionali vigenti. Accertata la positività, il Medico, valutate le condizioni del paziente e verificata la sussistenza delle condizioni per l'eleggibilità, informa il proprio assistito della possibile disponibilità di queste terapie, compila la scheda di arruolamento e la invia tempestivamente al Centro di Riferimento per la Prescrizione (CRP) territorialmente competente attraverso il Portale operatore o attraverso l'invio della scheda cartacea, secondo le modalità già in essere per gli anticorpi monoclonali.
- ✓ Lo Specialista del CRP, valutate le condizioni per l'eleggibilità e la disponibilità del farmaco, conferma il reclutamento presso il CRP, determinando la presa in carico. Gli Specialisti dei CRP sono tenuti alla compilazione del Registro AIFA prima di procedere alla dispensazione del trattamento completo di molnupiravir che avverrà presso il CRP stesso/ambulatorio dedicato afferente al CRP. I CRP, responsabili dell'impiego del molnupiravir, sono tenuti ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art.1, comma 4 della legge n.219/2017.
- ✓ La farmacia ospedaliera, a fronte delle prescrizioni compilate nel Registro AIFA, consegna al CRP richiedente, i quantitativi di farmaco necessari.

Area Sanità e Sociale

Palazzo Molin – S. Polo, 2513 – 30123 Venezia – tel. 041/2793540-3447-3522-3460
e-mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it - pec.: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



- ✓ Il MMG, anche in stretta collaborazione con il medico dell'USCA di riferimento qualora necessario, provvederà a garantire la sorveglianza secondo le disposizioni vigenti per i pazienti affetti da COVID-19, e la compilazione della Scheda di *follow-up* a circa 30 giorni dall'inizio della terapia con molnupiravir. Anche in questo caso la scheda di *follow-up* sarà contestualmente inserita dal MMG/PLS nel Portale Operatori o inviata al CRP, secondo le modalità già in essere per gli anticorpi monoclonali.
- ✓ Qualora si presentino alterazioni dello stato di salute o effetti collaterali, il MMG, anche per il tramite del medico USCA, provvederà ad informare il CRP. Con riferimento alla possibile insorgenza di eventi avversi, il Medico che li rileva è tenuto alla compilazione della scheda di segnalazione di reazione avversa (<https://www.vigifarmaco.it/>).
- ✓ Il CRP, al termine del periodo di osservazione, ovvero a circa 1 mese dalla somministrazione e acquisita la scheda di *follow-up*, in accordo al MMG/PLS del paziente, provvederà alla chiusura del caso e del Registro AIFA, attraverso la compilazione della scheda di fine trattamento.
- ✓ La COT garantisce la continuità informativa tra i diversi attori coinvolti nel processo (Medico CRP, MMG/PLS, Medico USCA).

Si confermano a riguardo gli stessi centri prescrittori di riferimento (CRP) già abilitati per la prescrizione degli anticorpi monoclonali, il cui elenco è pubblicato ed aggiornato al link: <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/assistenza-farmaceutica>.

Remdesvir (Veklury®)

Per il farmaco **Remdesvir (Veklury®)**, già impiegato nel paziente ospedalizzato per il trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, è stata recentemente autorizzata da EMA un'estensione di indicazione per il "*trattamento della malattia da COVID-19, negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19, con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave*", di cui si allega il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) approvato.

Anche per questa nuova indicazione limitata al paziente adulto, deve essere utilizzato il Registro di monitoraggio AIFA dedicato, attivo a partire dal 30.12.2021, per cui si è provveduto ad abilitare gli stessi centri prescrittori già autorizzati per l'uso nei pazienti ospedalizzati.

Il farmaco potrà essere somministrato unicamente nei pazienti che presentano i fattori di rischio individuati da AIFA, ovvero la patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva, l'insufficienza renale cronica, la broncopneumopatia grave, l'immunodeficienza primaria o acquisita, l'obesità (BMI>30), la malattia cerebrovascolare grave, il diabete non compensato e l'epatopatia cronica. I centri autorizzati alla prescrizione individueranno pertanto, in collaborazione con gli specialisti di patologia della propria struttura/area territoriale di riferimento, le *coorti* di pazienti candidabili alla terapia con remdesivir.

Il trattamento deve essere somministrato tramite infusioni endovenose in ambiente ospedaliero: una singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata al giorno 1, e 100 mg nei 2 giorni successivi.

Qualora si rendesse necessaria la somministrazione di remdesivir per questa indicazione in pazienti domiciliati presso un Centro di Servizi ex DGR 1231/2018, questa potrà essere effettuata in questi *setting* di cura, previa

Area Sanità e Sociale

Palazzo Molin – S. Polo, 2513 – 30123 Venezia – tel. 041/2793540-3447-3522-3460
e-mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it - pec.: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

valutazione e supervisione del medico specialista del Centro autorizzato di riferimento, nel rispetto di quanto già previsto nel documento “*Emergenza COVID 19 - Gestione clinica e terapeutica nel setting domiciliare dei pazienti*” di cui all’Allegato A del Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n.36 del 26.3.2021.

Distinti saluti.

Il Direttore Generale
Dr. Luciano Flor
(firmato digitalmente)

copia cartacea composta di 5 pagine, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da LUCIANO FLOR, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale

Palazzo Molin – S. Polo, 2513 – 30123 Venezia – tel. 041/2793540-3447-3522-3460

e-mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it - pec.: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di remdesivir. Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 5 mg/mL di soluzione di remdesivir.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 3 g di etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).
Polvere di colore da bianco a biancastro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Veklury è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in:

- adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento)
- adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa

(vedere paragrafo 5,1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con remdesivir in ambiente ambulatoriale devono essere monitorati secondo la pratica locale. Utilizzare in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Posologia

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

Durata del trattamento

- *Pazienti adulti e adolescenti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento):*

La durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni.

- *Pazienti adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa:*
- *Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.*
- *La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.*

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di remdesivir nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di remdesivir non è stata valutata nei pazienti con compromissione renale. I pazienti con eGFR ≥ 30 mL/min hanno ricevuto remdesivir per il trattamento della COVID-19 senza alcun aggiustamento della dose. Remdesivir non deve essere usato nei pazienti con eGFR < 30 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di remdesivir non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. Non è noto se l'aggiustamento del dosaggio sia appropriato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei bambini di età inferiore a 12 anni e peso < 40 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione immunocompromessa

La sicurezza e l'efficacia di remdesivir nei pazienti immunocompromessi non sono state ancora stabilite. I dati disponibili sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Remdesivir deve essere somministrato mediante infusione endovenosa dopo la ricostituzione e un'ulteriore diluizione.

Non deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (IM).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 1. Velocità d’infusione raccomandata – per remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione ricostituita e diluita

Volume della sacca per infusione	Durata dell’infusione	Velocità d’infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Ipersensibilità, incluse reazioni correlate all’infusione e reazioni anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni correlate all’infusione e reazioni anafilattiche, sono state osservate durante e in seguito alla somministrazione di remdesivir. Segni e sintomi possono includere ipotensione, ipertensione, tachicardia, bradicardia, ipossia, piressia, dispnea, respiro sibilante, angioedema, eruzione cutanea, nausea, vomito, diaforesi e brividi. Velocità d’infusione più basse, con un tempo di infusione massimo fino a 120 minuti, possono essere prese in considerazione per prevenire potenzialmente tali segni e sintomi. Monitorare i pazienti durante e dopo la somministrazione di remdesivir per individuare eventuali reazioni di ipersensibilità come clinicamente appropriato. I pazienti trattati con remdesivir in ambiente ambulatoriale devono essere monitorati dopo la somministrazione secondo la pratica locale. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente rilevante, interrompere immediatamente la somministrazione di remdesivir e avviare un trattamento appropriato.

Aumento delle transaminasi

Negli studi clinici con remdesivir sono stati osservati aumenti delle transaminasi, anche in volontari sani e pazienti affetti da COVID-19. La funzionalità epatica deve essere determinata in tutti i pazienti prima di avviare il trattamento con remdesivir e deve essere monitorata durante il trattamento in modo clinicamente appropriato. Non sono stati condotti studi clinici con remdesivir in pazienti con compromissione epatica. Remdesivir deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

- La terapia con remdesivir non deve essere iniziata nei pazienti con alanina aminotransferasi (ALT) ≥ 5 volte il limite superiore della norma al basale.
- La terapia con remdesivir deve essere interrotta nei pazienti che presentano:
 - ALT ≥ 5 volte il limite superiore della norma durante il trattamento con remdesivir. Il trattamento con remdesivir può essere ripreso quando il valore dell’ALT è < 5 volte il limite superiore della norma
 - OPPURE
 - aumento dell’ALT accompagnato da segni o sintomi di infiammazione epatica o aumento della bilirubina coniugata, della fosfatasi alcalina o del rapporto internazionale normalizzato (*international normalised ratio*, INR) (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Compromissione renale

Negli studi sugli animali condotti su ratti e scimmie è stata osservata tossicità renale severa (vedere paragrafo 5.3). Il meccanismo alla base di questa tossicità renale non è completamente chiaro. Non è possibile escludere un effetto anche negli esseri umani.

Per tutti i pazienti l'eGFR deve essere determinata prima dell'inizio della terapia con remdesivir e durante il trattamento, in modo clinicamente appropriato. Remdesivir non deve essere usato nei pazienti con eGFR <30 mL/min.

Rischio di ridotta attività antivirale in caso di co-somministrazione con cloroquina o idrossicloroquina

La co-somministrazione di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandata sulla base di dati *in vitro* che mostrano un effetto antagonista della cloroquina sull'attivazione metabolica intracellulare e un'attività antivirale di remdesivir (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Pazienti immunocompromessi:

Non è chiaro se la durata del trattamento di tre giorni sia sufficiente per eliminare il virus nei pazienti immunocompromessi, nei quali la dispersione virale è prolungata. Esiste il rischio potenziale di sviluppare resistenza. I dati disponibili sono limitati.

Stato sierologico al basale:

Al momento non sono disponibili informazioni sull'efficacia e la sicurezza di remdesivir in riferimento allo stato sierologico al basale.

Eccipienti

Veklury contiene etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio che viene escreto dai reni e si accumula nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Pertanto, Veklury non deve essere usato nei pazienti con eGFR <30 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con remdesivir. Attualmente non si conosce il potenziale d'interazione complessivo; pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione nei giorni in cui viene loro somministrato remdesivir. A causa dell'antagonismo osservato *in vitro*, l'utilizzo concomitante di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandato.

Effetti di altri medicinali su remdesivir

In vitro, remdesivir è un substrato per le esterasi nel plasma e nei tessuti, per gli enzimi CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A4 coinvolti nel metabolismo dei farmaci, nonché per i polipeptidi trasportatori di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e i trasportatori della glicoproteina P (P-gp).

Il potenziale d'interazione di remdesivir con inibitori/induttori del pathway idrolitico (esterasi) o con CYP2C8, 2D6 o 3A4 non è stato studiato. Il rischio di interazioni clinicamente rilevanti non è noto. Inibitori forti possono comportare una maggiore esposizione a remdesivir. L'uso di induttori forti (ad es. rifampicina) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di remdesivir e pertanto non è raccomandato.

Desametasone è stato segnalato come induttore moderato di CYP3A e P-gp. L'induzione è dose-dipendente e si verifica dopo l'assunzione di dosi multiple. È improbabile che desametasone abbia un effetto clinicamente significativo su remdesivir in quanto remdesivir ha un rapporto di estrazione epatica moderato-alto e viene usato per un breve periodo nel trattamento della COVID-19.

Effetti di remdesivir su altri medicinali

In vitro, remdesivir è un inibitore di CYP3A4, OATP1B1 e OATP1B3. La rilevanza clinica di queste interazioni farmacologiche *in vitro* non è stata stabilita. Remdesivir può causare un aumento temporaneo delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di CYP3A o OATP

1B1/1B3. Non ci sono dati disponibili. Tuttavia, si raccomanda che i medicinali che sono substrati di CYP3A4 o substrati di OATP 1B1/1B3 siano somministrati almeno 2 ore dopo remdesivir. *In vitro*, remdesivir ha indotto il CYP1A2 e potenzialmente il CYP3A. La co-somministrazione di remdesivir con i substrati CYP1A2 o CYP3A4 con indice terapeutico ristretto potrebbe condurre alla perdita della loro efficacia.

Desametasone è un substrato del CYP3A4 e sebbene remdesivir inibisca il CYP3A4, a causa della rapida clearance di remdesivir dopo la somministrazione endovenosa, è improbabile che remdesivir abbia un effetto significativo sull'esposizione a desametasone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di remdesivir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Remdesivir non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non ne richieda l'utilizzo.

Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Allattamento

Non è noto se remdesivir sia escreto nel latte materno. Non si conoscono gli effetti del medicinale sul lattante o sulla produzione del latte.

In studi sugli animali, principale metabolita di remdesivir, GS-441524 è stato rilevato nel sangue di cuccioli di ratto allattati da madri a cui era stato somministrato remdesivir. Pertanto, si può presumere che remdesivir e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte degli animali in allattamento.

A causa del potenziale di trasmissione virale ai lattanti SARS-CoV-2-negativi e delle reazioni avverse causate dal farmaco nei neonati allattati con latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con remdesivir tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di remdesivir sulla fertilità negli esseri umani. Nei ratti maschi non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con remdesivir. Nei ratti femmina, tuttavia, è stata osservata una compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per l'essere umano non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Si ritiene che remdesivir non alteri o alteri in modo trascurabile tali capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune in volontari sani è l'aumento delle transaminasi (14%). La reazione avversa più comune nei pazienti con COVID-19 è la nausea (4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito nella Tabella 2 per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro	ipersensibilità
Non nota	reazione anafilattica
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea
<i>Patologie cardiache</i>	
Non nota	bradicardia sinusale*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	nausea
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune	transaminasi aumentate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	eruzione cutanea
<i>Esami diagnostici</i>	
Molto comune	tempo di protrombina prolungato
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Raro	reazione correlata all'infusione

*Segnalato nel contesto post-marketing, generalmente risoltosi entro 4 giorni dall'ultima somministrazione di remdesivir senza ulteriori interventi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

In studi su volontari sani, l'aumento di ALT, di aspartato aminotransferasi (AST) o di entrambe in soggetti che hanno ricevuto remdesivir era di grado 1 (10%) o di grado 2 (4%). In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (NIAID ACTT-1) in pazienti con COVID-19, sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado ($\geq 1,25$ x limite superiore della norma [ULN]) con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 33% e nel 32% dei pazienti trattati con remdesivir rispetto al 44% e 43% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ x ULN) con AST e ALT aumentate si sono verificate rispettivamente nel 6% e nel 3% dei pazienti trattati con remdesivir rispetto all'8% e 6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5773) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 severa che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=200) o 10 giorni (n=197), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 40% e 42% dei pazienti trattati con remdesivir. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 con AST e ALT aumentate si sono verificate entrambe nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio GS-US-540-5774) condotto su pazienti ricoverati con COVID-19 moderata che hanno ricevuto remdesivir per 5 (n=191) o 10 giorni (n=193) rispetto allo standard di cura (n=200), sono state osservate anomalie delle analisi di laboratorio di qualsiasi grado con AST e ALT aumentate rispettivamente nel 32% e 33% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 33% e nel 39% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura. Anomalie delle analisi di laboratorio di grado ≥ 3 con AST e ALT aumentate si sono verificate rispettivamente nel 2% e nel 3% dei pazienti che hanno ricevuto remdesivir e nel 6% e nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto lo standard di cura.

Tempo di protrombina prolungato

In uno studio clinico (NIAID ACTT-1) condotto su pazienti con COVID-19, l'incidenza del tempo di protrombina prolungato o dell'INR (per lo più di grado 1-2) era superiore nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo, senza differenze nell'incidenza degli eventi di sanguinamento tra i due gruppi. Durante il trattamento con remdesivir il tempo di protrombina deve essere monitorato come clinicamente appropriato.

Nello studio GS-US-540-9012, l'incidenza dell'aumento del tempo di protrombina o dell'INR era simile nei pazienti trattati con remdesivir rispetto al placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio di remdesivir deve includere misure generali di supporto tra cui monitoraggio dei segni vitali e osservazione dello stato clinico del paziente. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di remdesivir.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AB16

Meccanismo d'azione

Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Questo agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale. Come meccanismo aggiuntivo, il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo può anche inibire la sintesi dell'RNA virale dopo la sua incorporazione nell'RNA virale stampo come conseguenza della lettura da parte della polimerasi virale che può verificarsi in presenza di concentrazioni di nucleotidi più elevate. Quando nell'RNA virale stampo è presente il nucleotide di remdesivir, l'efficienza dell'incorporazione del nucleotide naturale complementare è compromessa e questo inibisce la sintesi dell'RNA virale.

Attività antivirale

Remdesivir ha mostrato un'attività *in vitro* contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano con una concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) pari a 9,9 nM dopo 48 ore di trattamento. Remdesivir ha inibito la replicazione del SARS-CoV-2 nelle linee cellulari continue dell'epitelio polmonare umano Calu-3 e A549-hACE2 con valori di EC₅₀ pari a 280 nM dopo 72 ore di trattamento e a 115 nM dopo 48 ore, rispettivamente. L'EC₅₀ di remdesivir rispetto al SARS-CoV-2 nelle cellule Vero è stata pari a 137 nM e 750 nM rispettivamente 24 e 48 ore dopo il trattamento.

L'attività antivirale di remdesivir è stata antagonizzata dalla cloroquina fosfato in maniera dose-dipendente quando i due farmaci sono stati co-incubati a concentrazioni clinicamente rilevanti in cellule HEp-2 infette da virus respiratorio sinciziale (RSV). Valori maggiori di EC₅₀ di remdesivir sono stati osservati con l'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato. L'aumento delle concentrazioni di cloroquina fosfato ha ridotto la formazione di remdesivir trifosfato nelle cellule A549-hACE2, HEp-2 ed in quelle epiteliali bronchiali umane normali.

Sulla base di test *in vitro*, remdesivir ha mantenuto un'attività antivirale simile (variazione ≤1,5 volte) contro gli isolati clinici delle varianti del SARS-CoV-2 con sostituzione di P323L nella polimerasi

virale, incluse le varianti Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) e Delta (B.1.617.2), rispetto al ceppo precedente del SARS-CoV-2 (ceppo A), misurata mediante immunodosaggio ELISA della proteina N, come mostrato nella Tabella 3.

Tabella 3: Attività antivirale di remdesivir contro isolati clinici delle varianti di SARS-CoV-2

Ceppo SARS-CoV-2	Paese di prima identificazione	Nomenclatura OMS	Sostituzioni chiave	EC ₅₀ (nM) di remdesivir Replicati (n)	Riduzione della suscettibilità in volte
A	USA	-	-	116 (6)	1,0
B.1.1.7	Regno Unito	Alfa	P323L	177 (3)	1,5 ^a
B.1.351	Sudafrica	Beta	P323L	117 (3)	1,0 ^a
P.1	Brasile	Gamma	P323L	78 (3)	0,7 ^a
B.1.617.2	India	Delta	P323L, G671S	46 (4)	0,4 ^a

a Variazioni $\leq 1,5$ volte non sono significative. Nessuna variante mostra una riduzione della suscettibilità.

Resistenza

Non ci sono dati clinici disponibili sullo sviluppo di resistenza a remdesivir da parte del SARS-CoV-2.

In colture cellulari sono stati selezionati isolati di SARS-CoV-2 con ridotta suscettibilità a remdesivir. In una selezione con GS-441524, il nucleoside principale di remdesivir, sono emersi gruppi di virus con combinazioni di sostituzioni degli aminoacidi in V166A, N198S, S759A, V792I, C799F e C799R nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale, con conseguenti variazioni della EC₅₀ da 2,7 a 10,4 volte. Quando introdotte singolarmente in un virus ricombinante wild-type mediante mutagenesi sito specifica, è stata osservata una suscettibilità a remdesivir ridotta da 1,7 a 3,5 volte. In una seconda selezione con remdesivir utilizzando un isolato del SARS-CoV-2 con sostituzione di P323L nella polimerasi virale, è emersa una sostituzione di un singolo aminoacido in V166L. Virus ricombinanti con sostituzioni in P323L da solo o in P323L+V166L in combinazione hanno mostrato, rispettivamente, variazioni della suscettibilità a remdesivir da 1,3 a 1,5 volte.

La profilazione della resistenza in coltura cellulare eseguita utilizzando il coronavirus (CoV) dei roditori, noto come virus dell'epatite murina, ha identificato due sostituzioni (F476L e V553L) nella RNA-polimerasi RNA-dipendente virale in corrispondenza di residui conservati dei CoV che hanno determinato una riduzione (di 5,6 volte) della sensibilità a remdesivir. L'introduzione delle sostituzioni corrispondenti (F480L e V557L) nel SARS-CoV ha ridotto la sensibilità nella coltura cellulare di remdesivir di 6 volte e attenuato la patogenesi del SARS-CoV in un modello murino. Quando introdotte singolarmente in un virus SARS-CoV-2 ricombinante, le sostituzioni corrispondenti in F480L e V557L hanno conferito ognuna una suscettibilità ridotta a remdesivir di 2 volte.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti con COVID-19

Studio NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776)

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ha valutato 200 mg di remdesivir una volta al giorno per 1 giorno seguiti da 100 mg di remdesivir una volta al giorno fino a un massimo di 9 giorni (per un totale massimo di 10 giorni di terapia per via endovenosa) in pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 ed evidenza di coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. Lo studio ha arruolato 1.062 pazienti ospedalizzati: 159 (15%) pazienti con malattia lieve/moderata (il 15% in entrambi i gruppi di trattamento) e 903 (85%) pazienti con malattia severa (l'85% in entrambi i gruppi di trattamento). La malattia lieve/moderata era definita da SpO₂ >94% e frequenza respiratoria < 24 respiri/minuto senza ossigenoterapia supplementare; la malattia severa era definita da SpO₂ \leq 94% in aria ambiente, frequenza respiratoria \geq 24 respiri/minuto e richiedente ossigenoterapia o ventilazione meccanica. Un totale di 285 pazienti (26,8%) (n=131 trattati con remdesivir) era sottoposto a ventilazione meccanica/ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). I pazienti,

stratificati in base alla severità della malattia al momento dell'arruolamento, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere remdesivir (n=541) o placebo (n=521), in aggiunta allo standard di cura.

L'età media al basale era di 59 anni e il 36% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni. I pazienti erano per il 64% di sesso maschile, per il 53% bianchi, per il 21% neri e per il 13% asiatici. Le comorbidità più comuni erano ipertensione (51%), obesità (45%) e diabete mellito di tipo 2 (31%); la distribuzione delle comorbidità era simile tra i due gruppi di trattamento.

Circa il 38,4% (208/541) dei pazienti ha ricevuto un ciclo di trattamento di 10 giorni con remdesivir.

L'endpoint clinico primario era il tempo alla guarigione entro 29 giorni dalla randomizzazione. Sono stati considerati guariti i pazienti dimessi dall'ospedale (con o senza limitazioni dell'attività e con o senza necessità di ossigenoterapia domiciliare) o ancora ricoverati ma che non avevano bisogno di ossigenoterapia supplementare e non necessitavano più di assistenza medica continuativa. Il tempo mediano al recupero è stato di 10 giorni nel gruppo trattato con remdesivir e di 15 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,29; [IC al 95% da 1,12 a 1,49]; $p < 0,001$).

Non sono state osservate differenze nel tempo al recupero nello strato di pazienti con malattia lieve/moderata al momento dell'arruolamento (n=159). Il tempo mediano al recupero è stato di 5 giorni per remdesivir e 7 giorni per placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,10 [IC al 95% da 0,8 a 1,53]); l'*odds ratio* del miglioramento su scala ordinale nel gruppo trattato con remdesivir al Giorno 15 rispetto al gruppo placebo era 1,2 [IC al 95% da 0,7 a 2,2; $p = 0,562$].

Tra i pazienti con malattia severa al momento dell'arruolamento (n=903), il tempo mediano al recupero è stato di 12 giorni nel gruppo trattato con remdesivir rispetto a 19 giorni nel gruppo placebo (rapporto tra i tassi di recupero 1,34 [IC al 95% da 1,14 a 1,58], $p < 0,001$); l'*odds ratio* del miglioramento su scala ordinale nel gruppo remdesivir al Giorno 15 rispetto al gruppo placebo era 1,6 [IC al 95% da 1,3 a 2,0]).

In generale, il miglioramento su scala ordinale al Giorno 15 era più alto nel gruppo trattato con remdesivir rispetto al gruppo placebo (*odds ratio* 1,6 [IC al 95% da 1,3 a 1,9], $p < 0,001$).

La mortalità al giorno 29 nella popolazione generale è stata dell'11,6% nel gruppo trattato con remdesivir e del 15,4% nel gruppo placebo (hazard ratio 0,73; [IC al 95% da 0,52 a 1,03]; $p = 0,07$). La Tabella 4 riporta i dati di un'analisi a posteriori sulla mortalità al giorno 29 per categorie su scala ordinale.

Tabella 4. Dati sulla mortalità al giorno 29 per categorie su scala ordinale^a al basale – Studio NIAID ACTT-1

	Punteggio su scala ordinale al basale			
	5		6	
	Richiedenti ossigenoterapia a basso flusso		Richiedenti ossigenoterapia ad alto flusso o ventilazione meccanica non invasiva	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
Mortalità al giorno 29	4,1	12,8	21,8	20,6
Hazard ratio^b (IC al 95%)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a Analisi non predefinita.

b Hazard ratio per i sottogruppi dei punteggi ordinali al basale derivanti dai modelli a rischi proporzionali di Cox non stratificati.

Studio GS-US-540-5773 in pazienti con COVID-19 severa

Uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (studio 5773), condotto su pazienti di almeno 12 anni di età con infezione da SARS-CoV-2 confermata, saturazione dell'ossigeno $\leq 94\%$ in aria ambiente ed evidenza all'esame radiologico di polmonite, ha messo a confronto 200 pazienti trattati con remdesivir per 5 giorni con 197 pazienti che hanno ricevuto remdesivir per 10 giorni. Tutti i pazienti hanno ricevuto 200 mg di remdesivir il Giorno 1 e 100 mg una volta al giorno nei giorni seguenti, in aggiunta allo standard di cura. L'endpoint primario era lo stato clinico al Giorno 14

valutato su una scala ordinale a 7 punti che andava dalla dimissione dall'ospedale a livelli crescenti di ossigenoterapia e supporto ventilatorio fino alla morte.

L'*odds ratio* del miglioramento al Giorno 14 per i pazienti randomizzati a ricevere il ciclo di remdesivir di 10 giorni rispetto a quelli randomizzati al ciclo di 5 giorni è stato di 0,67 [IC al 95% da 0,46 a 0,98]. In questo studio sono stati osservati squilibri statisticamente significativi delle condizioni cliniche al basale. Dopo un aggiustamento delle differenze tra i gruppi al basale, l'*odds ratio* del miglioramento al Giorno 14 era dello 0,75 [IC al 95% da 0,51 a 1,12]. Inoltre, non si sono verificate differenze statisticamente significative nei tassi di recupero o di mortalità nei gruppi trattati per 5 e 10 giorni, dopo l'aggiustamento delle differenze al basale. La mortalità per tutte le cause dopo 28 giorni è stata rispettivamente del 12% e 14% nei gruppi di trattamento di 5 e 10 giorni.

Studio GS-US-540-9012 in pazienti con COVID-19 confermata ad aumentato rischio di progressione della malattia

Studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a valutare il trattamento con remdesivir in ambiente ambulatoriale in 562 pazienti adulti con COVID-19 confermata e almeno un fattore di rischio per la progressione della malattia fino all'ospedalizzazione. I fattori di rischio per la progressione della malattia erano: età ≥ 60 anni, malattia polmonare cronica, ipertensione, malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, diabete mellito, obesità, stato immunocompromesso, malattia renale cronica lieve o moderata, epatopatia cronica, cancro attivo o malattia a cellule falciformi. I pazienti vaccinati sono stati esclusi dallo studio. Lo stato sierologico al basale dei pazienti era sconosciuta.

I pazienti trattati con remdesivir hanno ricevuto 200 mg il giorno 1 e 100 mg una volta al giorno i giorni successivi per un totale di 3 giorni di terapia somministrata per via endovenosa. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1, stratificati in base alla residenza in una struttura sanitaria specialistica (sì/no), in base all'età (<60 rispetto a ≥ 60 anni) e alla regione (USA rispetto a non-USA), a ricevere remdesivir (n=279) o il placebo (n=283) in aggiunta allo standard di cura.

Al basale, l'età media era 50 anni (con il 30% dei pazienti di età pari o superiore a 60 anni), il 52% erano uomini, l'80% bianchi, l'8% neri, il 2% asiatici e il 44% ispanici o latini; l'indice di massa corporea mediana era di 30,7 kg/m². Le comorbidità più comuni erano diabete mellito (62%), obesità (56%) e ipertensione (48%). La durata mediana (Q1, Q3) dei sintomi prima del trattamento era di 5 (3,6) giorni, la carica virale mediana al basale era di 6,3 log₁₀ copie/mL. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano equilibrate tra il gruppo di trattamento con remdesivir e quello con il placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con ospedalizzazione associata alla COVID-19 (definita come almeno 24 ore di terapia intensiva) o mortalità al giorno 28 per tutte le cause. Eventi (ospedalizzazione associata alla COVID-19 o mortalità al giorno 28 per tutte le cause) si sono verificati in 2 (0,7%) pazienti trattati con remdesivir rispetto a 15 (5,3%) pazienti contestualmente randomizzati al placebo, dimostrando una riduzione dell'87% delle ospedalizzazioni associate alla COVID-19 o della mortalità per tutte le cause rispetto al placebo (hazard ratio 0,134 [IC al 95% da 0,031 a 0,586]; p=0,0076). La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,6% (IC al 95% da 1,8% a 7,5%). Non sono stati osservati decessi al giorno 28.

QT

Gli attuali dati pre-clinici e clinici non indicano un rischio di prolungamento dell'intervallo QT; tuttavia, il prolungamento dell'intervallo QT non è stato valutato appieno negli esseri umani.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con remdesivir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di remdesivir sono state studiate in volontari sani. Non sono disponibili dati farmacocinetici da pazienti con COVID-19.

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di remdesivir e del principale metabolita circolante GS-441524 sono state valutate in soggetti adulti sani. A seguito della somministrazione endovenosa di remdesivir al regime posologico per gli adulti, un picco della concentrazione plasmatica è stato osservato al termine dell'infusione, indipendentemente dalla dose, ed è diminuito rapidamente in seguito con un'emivita di circa 1 ora. Le concentrazioni di picco plasmatiche di GS-441524 sono state osservate da 1,5 a 2,0 ore dopo l'inizio dell'infusione da 30 minuti.

Distribuzione

Remdesivir è legato per il 93% circa alle proteine plasmatiche umane (dati *ex-vivo*) con una frazione libera compresa tra 6,4% e 7,4%. Il legame è indipendente dalla concentrazione del farmaco a dosaggi da 1 a 10 µM, senza evidenza di saturazione del legame di remdesivir. Dopo una singola dose di 150 mg di [¹⁴C]-remdesivir in soggetti sani, il rapporto tra concentrazione plasmatica ed ematica della radioattività del [¹⁴C] è stato pari a circa 0,68 a 15 minuti dall'inizio dell'infusione ed è poi aumentato nel tempo arrivando a 1,0 dopo 5 ore, il che indica una distribuzione differenziata di remdesivir e dei suoi metaboliti al plasma e ai componenti cellulari del sangue.

Biotrasformazione

Remdesivir è ampiamente metabolizzato nell'analogo nucleosidico trifosfato farmacologicamente attivo GS-443902 (formato in sede intracellulare). La via di attivazione metabolica implica l'idrolisi operata dalle esterasi, che porta alla formazione di un metabolita intermedio GS-704277. Il clivaggio del fosforamidato seguito da fosforilazione forma il trifosfato attivo GS-443902. La defosforilazione di tutti i metaboliti fosforilati può causare la formazione del metabolita nucleosidico GS-441524, il quale non può essere riosforilato in modo efficace. Lo studio sull'equilibrio della massa umana indica anche la presenza nel plasma di un metabolita maggiore (M27) attualmente non identificato.

Eliminazione

A seguito di una singola dose di 150 mg di [¹⁴C]-remdesivir per via endovenosa, il recupero totale medio della dose è stato del 92% (74% recuperato nelle urine più 18% nelle feci). La maggior parte della dose di remdesivir recuperata nelle urine era costituita da GS-441524 (49%), mentre il 10% è stato recuperato come remdesivir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-441524. Le emivite terminali mediane di remdesivir e GS-441524 erano, rispettivamente, di 1 e 27 ore circa.

Altre popolazioni speciali

Sesso, razza ed età

Le differenze farmacocinetiche per sesso, razza ed età non sono state valutate.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici non è stata valutata.

Compromissione renale

La farmacocinetica di remdesivir e GS-441524 nella compromissione renale non è stata valutata. Remdesivir non viene escreto inalterato nelle urine in forma rilevante, ma il suo principale metabolita GS-441524 viene escreto per via renale e i livelli di metabolita nel plasma possono teoricamente aumentare nei pazienti con funzionalità renale compromessa. L'eccipiente etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio viene escreto dai reni e tende ad accumularsi nei pazienti con ridotta attività renale. Veklury non deve essere usato nei pazienti con eGFR <30 mL/min.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di remdesivir e GS-441524 nella compromissione epatica non è stata valutata. Il ruolo del fegato nel metabolismo di remdesivir non è noto.

Interazioni

Il potenziale d'interazione di remdesivir come substrato non è stato studiato in relazione all'inibizione del pathway idrolitico (esterasi). Il rischio di interazioni clinicamente rilevanti non è noto.

Remdesivir ha inibito il CYP3A4 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). A concentrazioni fisiologicamente rilevanti (stato stazionario) remdesivir o i suoi metaboliti GS-441524 e GS-704277 non hanno inibito CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 *in vitro*. Remdesivir potrebbe tuttavia temporaneamente inibire CYP2B6, 2C8, 2C9 e 2D6 il primo giorno di somministrazione. La rilevanza clinica di tale inibizione non è stata studiata. Il potenziale di inibizione tempo-dipendente degli enzimi del CYP450 da parte di remdesivir non è stato studiato.

Remdesivir ha indotto CYP1A2 e potenzialmente CYP3A4 ma non CYP2B6 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5).

I dati *in vitro* non indicano un'inibizione clinicamente rilevante di UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 da parte di remdesivir o dei suoi metaboliti GS-441524 e GS-704277.

Remdesivir ha inibito OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati disponibili per l'inibizione di OAT1, OAT3 o OCT2 da parte di remdesivir.

A concentrazioni fisiologicamente rilevanti, remdesivir e i suoi metaboliti non hanno inibito P-gp e BCRP *in vitro*.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

In seguito a somministrazione endovenosa (bolo lento) di remdesivir in esemplari di macaco rhesus e ratti, si è verificata tossicità renale severa dopo brevi durate del trattamento. La somministrazione in esemplari maschi di macaco rhesus di dosi di 5, 10 e 20 mg/kg/giorno per 7 giorni ha prodotto, con tutti i dosaggi, un aumento del valore medio di azoto ureico e della creatinina media, atrofia tubulare renale, basofilia e cilindri urinari e una morte non programmata di un animale al livello di dose di 20 mg/kg/die. La somministrazione nei ratti di dosi >3 mg/kg/giorno per un massimo di 4 settimane ha prodotto esiti indicativi di danno e/o disfunzione renale. Le esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) erano pari a 0,1 volte (nelle scimmie con 5 mg/kg/giorno) e 0,3 volte (nei ratti con 3 mg/kg/giorno) l'esposizione negli esseri umani dopo la somministrazione endovenosa alla dose umana raccomandata. È stato rilevato un metabolita maggiore (M27) non identificato nel plasma umano (vedere paragrafo 5.2). L'esposizione a M27 in esemplari di macaco rhesus e ratti è sconosciuta. Gli studi sugli animali potrebbero pertanto non essere indicativi di potenziali rischi associati a tale metabolita.

Carcinogenesi

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di remdesivir.

Mutagenesi

Remdesivir non è risultato genotossico in una serie di test, tra cui mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti del sangue periferico umano e test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Tossicità della riproduzione

In esemplari ratti di sesso femminile sono state osservate riduzioni dei corpi lutei, del numero dei siti di impianto e degli embrioni vitali, quando remdesivir è stato somministrato giornalmente per via endovenosa a una dose tossica sistemica (10 mg/kg/giorno) 14 giorni prima dell'accoppiamento e durante il concepimento; le esposizioni al principale metabolita circolante (GS-441524) erano 1,3 volte l'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata. Non ci sono stati effetti sulla performance riproduttiva femminile (accoppiamento, fertilità e concepimento) con questa dose.

In ratti e conigli remdesivir non ha mostrato effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale quando somministrato in animali in gravidanza a esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) che era fino a 4 volte l'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata.

Nei ratti non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo pre- e post-natale a esposizioni sistemiche (AUC) al principale metabolita circolante di remdesivir (GS-441524) che era simile all'esposizione negli esseri umani alla dose umana raccomandata.

Non è noto se l'analogo nucleosidico trifosfato farmacologicamente attivo GS-443902 e il metabolita umano maggiore non identificato M27 siano formati in ratti e conigli. Gli studi sulla tossicità della riproduzione potrebbero pertanto non essere indicativi dei potenziali rischi associati a tali metaboliti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio
Acido cloridrico (E507) (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (E524) (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea dedicata ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

3 anni

Soluzione per infusione ricostituita e diluita

Conservare remdesivir soluzione per infusione diluito per un massimo di 24 ore a temperatura inferiore a 25°C o 48 ore in frigorifero (2°C - 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I con chiusura in elastomero e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo.

Confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparare la soluzione per infusione in condizioni asettiche lo stesso giorno della somministrazione. Remdesivir deve essere ispezionato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore prima della somministrazione, se la soluzione e il contenitore lo consentono. Se si osservano particelle e/o alterazioni del colore, gettare via la soluzione e preparare una soluzione nuova.

Remdesivir deve essere ricostituito con 19 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili e diluito in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima di essere somministrato mediante infusione endovenosa in un arco di tempo compreso tra 30 e 120 minuti.

Preparazione di remdesivir soluzione per infusione

Ricostituzione

Estrarre dalla confezione il numero di flaconcini monouso necessari. Per ciascun flaconcino:

- ricostituire remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione in condizioni asettiche aggiungendo 19 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate per il flaconcino;
 - gettare via il flaconcino se non è possibile spingere l'acqua sterile per preparazioni iniettabili all'interno del flaconcino;
- per ricostituire remdesivir polvere utilizzare solo **acqua sterile** per preparazioni iniettabili;
- agitare immediatamente il flaconcino per 30 secondi,
- attendere 2-3 minuti che il contenuto del flaconcino diventi stabile. Si deve ottenere una soluzione trasparente;
- se il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto, agitare nuovamente il flaconcino per 30 secondi e poi attendere 2-3 minuti affinché il contenuto diventi stabile. Se necessario, ripetere questa procedura fino a quando il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto;
- ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti e che la soluzione sia priva di particelle;
- diluire subito dopo la ricostituzione.

Diluizione

Prestare particolare attenzione per evitare una contaminazione microbica accidentale. Poiché questo medicinale non contiene conservanti o agenti batteriostatici, la soluzione parenterale finale deve essere preparata utilizzando una tecnica asettica. Si raccomanda di somministrare immediatamente dopo la preparazione, quando possibile:

- facendo riferimento alla Tabella 5, determinare il volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione;

Tabella 5. Istruzioni raccomandate per la diluizione di remdesivir polvere per concentrato per soluzione per infusione ricostituito

Dose di remdesivir	Volume della sacca per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da utilizzare	Volume da prelevare dalla sacca per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e gettare via	Volume richiesto di remdesivir ricostituito
200 mg (2 flaconcini)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 flaconcino)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

NOTA: La dose da 100 mL deve essere riservata ai pazienti con severa restrizione dei fluidi, ad es. con sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) o insufficienza renale.

- prelevare dalla sacca e gettare via il volume di cloruro di sodio 9 mg/mL necessario utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate in base alla Tabella 5;
- prelevare il volume necessario di remdesivir ricostituito utilizzando una siringa di dimensioni adeguate in base alla Tabella 5. Gettare via la soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino di remdesivir;
- trasferire il volume necessario di remdesivir ricostituito nella sacca per infusione prescelta;
- capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare;
- la soluzione preparata è stabile per 24 ore a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) o 48 ore in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Terminata l'infusione, irrigare con almeno 30 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1459/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 luglio 2020

Data del rinnovo più recente: 24 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di comprendere l'attività antivirale di remdesivir sulle varianti attualmente circolanti (B.1.1.7; B.1.135; B.1.1.28, B1.617 e P.1) e future oggetto di studio e sugli isolati clinici con sostituzioni di P323L, A97V e A547V nella RNA-polimerasi RNA dipendente (RdRp), oltre al profilo di resistenza genotipico e fenotipico di remdesivir, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un rapporto di virologia completo.	Gennaio 2022 Rapporti intermedi: giugno 2021 Rapporti intermedi: luglio 2021 Rapporti intermedi: settembre 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DEL FLACONCINO (POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
remdesivir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di remdesivir (5 mg/mL dopo la ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per infusione endovenosa dopo la ricostituzione e la diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1459/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Codice QR da includere www.veklury.eu

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Veklury 100 mg polvere per concentrato
remdesivir
Per infusione endovenosa dopo la ricostituzione e la diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg/mL dopo la ricostituzione

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione remdesivir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Veklury e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Veklury
3. Come le verrà somministrato Veklury
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Veklury
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Veklury e a cosa serve

Il principio attivo di Veklury è remdesivir. È un medicinale antivirale usato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).

La COVID-19 è causata da un tipo di virus denominato coronavirus. Veklury blocca la moltiplicazione del virus nelle cellule, impedendogli di moltiplicarsi nell'organismo. Ciò può aiutare l'organismo a superare l'infezione causata dal virus e a recuperare più rapidamente.

Veklury è somministrato per trattare COVID-19 in:

- adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) con polmonite e che necessitano di ossigenoterapia supplementare per respirare, ma che non sono sottoposti a ventilazione artificiale (che prevede l'utilizzo di mezzi meccanici per assistere o sostituire la respirazione spontanea all'inizio del trattamento);
- adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per respirare e che presentano un aumento del rischio di progredire a COVID-19 severa;

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Veklury

Generalmente Veklury non le verrà somministrato:

- se è **allergico** a remdesivir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ Si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile se questa condizione la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di iniziare la terapia con Veklury:

- **se ha problemi al fegato.** Alcune persone riportano un aumento degli enzimi del fegato dopo la somministrazione di Veklury. Il medico effettuerà esami del sangue prima dell'inizio del trattamento per verificare che questo medicinale le possa essere somministrato in sicurezza;
- **se ha problemi ai reni.** Questo medicinale non può essere somministrato ad alcune persone con gravi problemi ai reni. Il medico effettuerà esami del sangue per verificare che questo medicinale le possa essere somministrato in sicurezza;
- **se è immunocompromesso.** Il medico potrebbe monitorarla con maggiore attenzione se il suo sistema immunitario non funziona correttamente, per essere sicuro che il trattamento stia funzionando.

Reazioni a seguito dell'infusione

Veklury può causare reazioni allergiche dopo e durante l'infusione tra cui reazioni anafilattiche (reazioni allergiche improvvise rischiose per la vita). Raramente sono state osservate reazioni allergiche. La frequenza delle reazioni anafilattiche non può essere definita sulla base dei dati disponibili. I sintomi possono includere:

- alterazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca
- basso livello di ossigeno nel sangue
- febbre alta
- respiro corto, respiro sibilante
- gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
- eruzione cutanea
- nausea
- vomito
- sudorazione
- brividi.

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota uno di questi effetti.

Esami del sangue prima e durante il trattamento

Se le è stato prescritto Veklury, sarà sottoposto a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento. I pazienti trattati con Veklury si sottoporranno a esami del sangue nel corso del trattamento, come determinato dall'operatore sanitario. Questi esami servono per controllare che non vi siano problemi ai reni o al fegato e la velocità di coagulazione del sangue. La somministrazione di Veklury sarà interrotta se si manifestano segni di danni ai reni o al fegato durante il trattamento. Vedere paragrafo 4 (*Possibili effetti indesiderati*).

Bambini e adolescenti

Veklury non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni e ai bambini che pesano meno di 40 kg. Non sono disponibili informazioni sufficienti sulla somministrazione in questi bambini.

Altri medicinali e Veklury

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Non assuma cloroquina o idrossicloroquina contemporaneamente a Veklury.

Alcuni medicinali, ad es. midazolam o pitavastatina, devono essere assunti almeno 2 ore dopo Veklury in quanto Veklury può alterare il loro meccanismo d'azione.

Veklury può alterare il meccanismo d'azione di alcuni farmaci (ad es. teofillina o midazolam).

Alcuni medicinali (ad es. rifampicina) possono alterare il meccanismo d'azione di Veklury.

→ **Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali.**

Gravidanza e allattamento

Informi il medico o l'infermiere se è in gravidanza o se sospetta una gravidanza. Le informazioni disponibili non sono sufficienti per stabilire con certezza se l'uso di Veklury in gravidanza sia sicuro. Veklury sarà somministrato solo se i potenziali benefici del trattamento superano i potenziali rischi per la madre e per il feto. **È necessario usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Veklury.**

Informi il medico o l'infermiere se sta allattando con latte materno. Non è noto se Veklury o il virus che causa la COVID-19 passino nel latte materno umano o quali effetti possa avere sul bambino o sulla produzione del latte. Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento o iniziare la terapia con Veklury. Dovrà tenere in considerazione i possibili benefici della terapia per lei rispetto ai benefici e ai rischi dell'allattamento per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si ritiene che Veklury non abbia effetti sulla capacità di guidare.

Veklury contiene una ciclodestrina

Questo medicinale contiene 3 g di etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio in ogni dose da 100 mg di Veklury (6 g nella dose iniziale). Questo componente è un *emulsionante ciclodestrinico* che facilita la dispersione del medicinale nell'organismo.

3. Come le verrà somministrato Veklury

Veklury le sarà somministrato da un infermiere o da un medico, mediante flebo in una vena (cioè con un'*infusione endovenosa*) della durata compresa tra 30 e 120 minuti, una volta al giorno. Sarà monitorato attentamente nel corso del trattamento.

La dose raccomandata è:

- una singola dose iniziale di 200 mg il giorno 1;
- successivamente dosi giornaliere di 100 mg a partire dal giorno 2.

Durata del trattamento

Pazienti adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) con polmonite e che necessitano di ossigenoterapia supplementare per respirare, ma che non sono sottoposti a ventilazione artificiale (mezzi "meccanici" utilizzati per assistere o sostituire la respirazione spontanea all'inizio del trattamento):

- Riceverà Veklury ogni giorno **per almeno 5 giorni**. Il medico potrebbe aumentare la durata del trattamento fino a un massimo di 10 giorni in totale.

Pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per respirare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa:

- Deve iniziare ad assumere Veklury entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi della COVID-19.
- Riceverà Veklury ogni giorno per 3 giorni.

Per informazioni sulla somministrazione dell'infusione di Veklury, vedere le Istruzioni per gli operatori sanitari.

Se le viene somministrato più o meno Veklury del necessario

Dal momento che Veklury viene somministrato solo da un operatore sanitario, è improbabile che le venga somministrata una quantità di medicinale eccessiva o insufficiente. Se le è stata somministrata una dose eccessiva, o se è stata saltata una dose, **informi immediatamente il medico o l'infermiere.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere o diventare gravi.

Raro

(possono interessare fino a 1 paziente su 1000)

- Reazioni allergiche dopo e durante l'infusione. I sintomi possono includere:
 - cambiamenti della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca
 - basso livello di ossigeno nel sangue
 - febbre alta
 - respiro affannoso, respiro sibilante
 - gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
 - eruzione cutanea
 - nausea
 - vomito
 - sudorazione
 - brividi

Non nota

(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni anafilattiche (reazioni allergiche improvvise rischiose per la vita)
I sintomi sono gli stessi delle reazioni allergiche, ma la reazione è più grave e richiede assistenza medica immediata.
- Bradicardia sinusale (battiti del cuore più lenti del normale).

→ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota uno di questi effetti.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 paziente su 10)

- Gli esami del sangue possono mostrare un aumento dei livelli degli enzimi epatici, denominati *transaminasi*
- Gli esami del sangue possono mostrare un tempo alla coagulazione più lungo

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- mal di testa (cefalea)
- nausea
- eruzione cutanea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Veklury

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- **Prima dell'uso**, questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.
- **Una volta ricostituito**, Veklury deve essere diluito immediatamente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere usato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 24 ore a temperatura inferiore a 25°C o per un massimo di 48 ore in frigorifero. Non devono trascorrere più di 48 ore tra la diluizione e la somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Veklury

- **Il principio attivo** è remdesivir. Ogni flaconcino contiene 100 mg.
- **Gli altri componenti** sono: etere solfobutilico di beta-ciclodestrina sale di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Veklury e contenuto della confezione

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere da bianca a biancastra a gialla che deve essere ricostituita e poi diluita in soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione mediante infusione endovenosa. Il prodotto è fornito in un flaconcino in vetro trasparente monouso.

Veklury è disponibile in scatole contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22262 8702

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1686 1 888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Leggere il codice fornito di seguito con un dispositivo mobile per ottenere **queste informazioni in altre lingue**.

Codice QR da includere www.veklury.eu

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.
Leggere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per ulteriori informazioni.

Istruzioni per gli operatori sanitari

Veklury 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione remdesivir

Ogni flaconcino monouso contiene 100 mg di remdesivir come polvere di colore da bianco a biancastro a giallo da ricostituire e diluire.

Riassunto del trattamento

Veklury è utilizzato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in:

- adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano almeno 40 kg) con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento)
- adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa

Veklury deve essere somministrato in un volume totale di 100 mL o 250 mL di soluzione salina 0,9% mediante infusione endovenosa della durata da 30 a 120 minuti.

Il dosaggio raccomandato è:

- una singola dose di carico di 200 mg il giorno 1;
- dosi di mantenimento di 100 mg una volta al giorno a partire dal giorno 2.

Il ciclo di trattamento raccomandato è:

Pazienti adulti e adolescenti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento):

- Un'infusione **ogni giorno per almeno 5 giorni**. Il trattamento può essere esteso fino a un totale di 10 giorni.

Pazienti adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa:

- Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.
- Un'infusione ogni giorno per 3 giorni.

La polvere deve essere ricostituita con acqua sterile per preparazioni iniettabili e poi diluita con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in condizioni asettiche. Somministrare la soluzione diluita immediatamente.

È necessario controllare la funzionalità epatica, la funzionalità renale e il tempo di protrombina (PT) di tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento e poi in modo clinicamente appropriato durante il trattamento.

Monitorare il paziente durante e dopo l'infusione per individuare eventuali effetti indesiderati. Vedere di seguito i dettagli per la segnalazione degli effetti indesiderati.

Ricostituzione della polvere

Per ogni flaconcino monouso, la polvere deve essere ricostituita e poi diluita in condizioni asettiche.

- Aggiungere nel flaconcino 19 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile, utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate per ciascun flaconcino. In questo modo si otterrà una soluzione contenente 5 mg/mL di remdesivir.
 - Gettare il flaconcino se il vuoto al suo interno non aspira l'acqua sterile.
- Per ricostituire remdesivir polvere utilizzare solo **acqua sterile** per preparazioni iniettabili.
- Agitare immediatamente il flaconcino per 30 secondi.
- Attendere 2-3 minuti che il contenuto del flaconcino diventi stabile. Si deve ottenere una soluzione trasparente.
- Se il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto, agitare nuovamente il flaconcino per 30 secondi e poi attendere 2-3 minuti affinché il contenuto diventi stabile. Se necessario, ripetere questa procedura fino a quando il contenuto del flaconcino non è completamente disciolto.
- Ispezionare visivamente il flaconcino per verificare che la chiusura del contenitore non presenti difetti.
- La soluzione deve essere utilizzata solo se trasparente e priva di particelle.
- Diluire subito dopo la ricostituzione.

Diluizione del concentrato con soluzione di cloruro di sodio

Veklury ricostituito deve essere diluito con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in condizioni asettiche.

Facendo riferimento alla Tabella 1, determinare il volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da prelevare dalla sacca per infusione.

Tabella 1. Istruzioni per la diluizione

Dose	Volume della sacca per infusione da utilizzare	Quantità di soluzione di cloruro di sodio da prelevare dalla sacca per infusione e gettare via	Volume di Veklury ricostituito
200 mg (2 flaconcini)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 flaconcino)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

Nota: l'infusione da 100 mL deve essere usata esclusivamente per i pazienti con severe restrizioni dei fluidi.

- Prelevare dalla sacca per infusione e gettare via il volume di soluzione di cloruro di sodio necessario utilizzando una siringa e un ago di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1.
- Prelevare dal flaconcino il volume necessario di Veklury ricostituito utilizzando una siringa di dimensioni adeguate. Vedere la Tabella 1.
- Trasferire Veklury ricostituito nella sacca per infusione.
- Capovolgere delicatamente la sacca 20 volte per miscelare la soluzione al suo interno. Non agitare.

- Somministrare la soluzione diluita immediatamente o appena possibile dopo la preparazione. La soluzione diluita è stabile per 24 ore a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o 48 ore in frigorifero (2°C - 8°C).

Somministrazione dell'infusione

- Utilizzare in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severa, inclusa l'anafilassi.
- Somministrare la soluzione diluita in un arco di tempo compreso tra 30 e 120 minuti alla velocità indicata nella Tabella 2.
- Terminata l'infusione, irrigare con almeno 30 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).
- La soluzione diluita non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea di infusione endovenosa. Non è nota la compatibilità di Veklury con farmaci e soluzioni per via endovenosa diversi dalla soluzione di cloruro di sodio.

Tabella 2. Velocità d'infusione

Volume della sacca per infusione	Durata dell'infusione	Velocità d'infusione
250 mL	30 min	8,33 mL/min
	60 min	4,17 mL/min
	120 min	2,08 mL/min
100 mL	30 min	3,33 mL/min
	60 min	1,67 mL/min
	120 min	0,83 mL/min

Monitoraggio e segnalazione degli effetti indesiderati

- Monitorare il paziente durante e dopo l'infusione per individuare eventuali effetti indesiderati, secondo la pratica locale.
- Segnalare qualsiasi effetto indesiderato tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

Conservare Veklury in modo sicuro

- **Prima dell'uso**, questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini/sulle scatole dopo "Scad."
- Veklury polvere è di colore da bianco a biancastro o giallo. Il colore non influisce sulla stabilità del prodotto.
- **Una volta ricostituito**, Veklury deve essere diluito immediatamente.
- **Una volta diluito**, Veklury deve essere somministrato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 24 ore a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o per un massimo di 48 ore in frigorifero (2°C - 8°C). Non far trascorrere più di 48 ore tra la diluizione e la somministrazione.

Non riutilizzare né conservare la polvere, la soluzione ricostituita o la soluzione diluita di Veklury non utilizzate.

Informazioni in altre lingue

- **Scansionare con un dispositivo mobile il codice fornito di seguito per le informazioni in altre lingue.**

Codice QR da includere www.veklury.eu

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Allegato 1 alla Determina AIFA 1644/2021 che definisce le modalità e le condizioni di impiego del medicinale Lagevrio (molnupiravir)

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lagevrio 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di molnupiravir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide opache di colore arancione svedese (bruno rossastro) con logo dell'azienda e "82" impressi con inchiostro bianco. Ciascuna capsula misura circa 21,7 mm di lunghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lagevrio è indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19. Vedere paragrafo 6.

Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di COVID-19 e deve presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **Posologia**

La dose raccomandata di Lagevrio è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Lagevrio deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

- **Popolazioni speciali**

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lagevrio nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 4.4.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 4.4.

- **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Lagevrio 200 mg capsule può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere informati di ingerire le capsule intere e di non aprire, rompere o frantumare la capsula.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale ed epatica

I pazienti con compromissione renale severa sono stati esclusi dagli studi clinici. Vi è un'esperienza limitata sull'uso di molnupiravir in soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione clinica con molnupiravir. Sulla base della disponibilità limitata di dati *in vitro*, durante la somministrazione di molnupiravir 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni, non sono stati identificati rischi sostanziali di interazioni farmacologiche clinicamente importanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

- **Contracezione negli uomini e nelle donne**

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

Gli uomini, partner di una donna potenzialmente fertile, devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

- **Gravidanza**

Non vi sono dati relativi all'uso di Lagevrio in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

La somministrazione orale di molnupiravir a ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato letalità embriofetale e teratogenesi a esposizione di N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC) 7,5 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, e ridotta crescita fetale a esposizione di NHC $\geq 2,9$ volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

La somministrazione orale di molnupiravir a coniglie gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato riduzione del peso corporeo del feto a esposizione di NHC 18 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

Il margine di sicurezza alla dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) per esposizione a NHC è, in ratti e conigli, rispettivamente 0,8 volte e 6,5 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. Sebbene sia stata osservata tossicità materna sia nei ratti che nei conigli a tutti i livelli di dose per i quali si è verificata tossicità nello sviluppo, non si può escludere un effetto correlato a molnupiravir.

Lagevrio non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le pazienti in età fertile devono essere informate di eseguire un test di gravidanza che escluda lo stato di gravidanza prima di assumere il farmaco.

- **Allattamento**

Non è noto se Lagevrio o uno qualsiasi dei componenti di Lagevrio siano presenti nel latte materno, alterino la produzione di latte materno o abbiano effetti sul bambino allattato con latte materno. Non sono stati condotti studi sull'allattamento animale con molnupiravir.

In base alle potenziali reazioni avverse causate da Lagevrio sul bambino allattato con latte materno, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento e per 4 giorni dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

- **Fertilità**

Non vi sono dati sull'uomo relativi all'effetto di molnupiravir sulla fertilità. Non ci sono stati effetti sulla fertilità femminile o maschile nei ratti a esposizione a NHC circa 2 e 6 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, rispettivamente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Devono essere considerati lo stato clinico del paziente e il profilo degli effetti indesiderati di molnupiravir quando si valuta la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedano capacità di giudizio, motorie o cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate durante il trattamento con 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni e nei 14 giorni successivi all'ultima dose sono state diarrea (3%), nausea (2%), capogiro (1%) e cefalea (1%), tutte di Grado 1 (lieve) o Grado 2 (moderato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	

Comune	capogiro, cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	diarrea, nausea
Non comune	Vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune	eruzione cutanea, orticaria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza nell'uomo di sovradosaggio con Lagevrio. Il trattamento del sovradosaggio con Lagevrio deve consistere in misure generali di supporto compreso il monitoraggio dello stato clinico del paziente. Non si prevede che l'emodialisi determini un'eliminazione efficace di NHC.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Meccanismo d'azione

Molnupiravir è un profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC). NHC si distribuisce nelle cellule, dove viene fosforilato per formare il ribonucleoside trifosfato (*N-hydroxycytidine triphosphate*, NHC-TP) farmacologicamente attivo. L'incorporazione di NHC-TP nell'RNA virale da parte dell'RNA polimerasi virale provoca un accumulo di errori nel genoma virale che determina l'inibizione della replicazione. Questo meccanismo d'azione è noto come catastrofe dell'errore virale.

Attività antivirale

NHC era attiva contro SARS-CoV-2 in saggi con colture cellulari con concentrazioni efficaci al 50% (EC₅₀) comprese tra 0,67 e 2,66 µM nelle cellule A-549 e tra 0,32 e 2,03 µM nelle cellule Vero E6. NHC presentava un'attività simile contro le varianti di SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alfa), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) con valori di EC₅₀ rispettivamente pari a 1,59, 1,77, 1,32 e 1,68 µM.

Resistenza

Non sono stati completati studi per valutare la resistenza a NHC con SARS-CoV-2 in coltura cellulare e in studi clinici. Studi *in vitro* di selezione di resistenza con altri coronavirus (*Murine Hepatitis Virus* e MERS-CoV) hanno mostrato una bassa probabilità di sviluppo di resistenza a NHC. In seguito a 30 passaggi nella coltura cellulare è stata osservata una diminuzione di sole 2 volte della suscettibilità e non sono state individuate sostituzioni di amminoacidi associate a resistenza a NHC. NHC ha mantenuto l'attività *in vitro* contro il SARS-CoV-2 e il virus ricombinante dell'epatite del topo con sostituzioni della polimerasi (ad es., F480L, V557L e E802D) associate ad una diminuita sensibilità a remdesivir, indicando un'assenza di resistenza crociata.

• Riassunto delle principali proprietà cliniche

Efficacia e sicurezza cliniche

I dati clinici si basano su un'analisi ad interim di dati provenienti da 775 soggetti randomizzati nello studio di Fase 3 MOVE-OUT. MOVE-OUT è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, in pazienti adulti non ospedalizzati con diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio.

I pazienti eleggibili non erano stati vaccinati contro SARS-CoV-2 e avevano manifestato l'insorgenza dei sintomi entro 5 giorni dall'arruolamento. All'inizio dello studio, i pazienti non stavano ricevendo

ossigenoterapia supplementare e presentavano almeno uno dei fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severa elencati nel protocollo (età pari o superiore a 60 anni, diabete, obesità [BMI > 30], malattia renale cronica, malattie cardiache gravi, broncopneumopatia cronica ostruttiva o cancro attivo). I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 800 mg di Lagevrio o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

L'età mediana al basale era di 44 anni (*range*: da 18 a 88 anni); il 14% dei pazienti era di età pari o superiore a 60 anni e il 3% di età superiore a 75 anni; il 52% era di sesso maschile; il 52% erano soggetti bianchi, il 6% neri o afroamericani e il 2% asiatici; il 58% ispanici o latini. Il 49% dei soggetti ha ricevuto Lagevrio o placebo entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19. I fattori di rischio più comuni erano obesità (77%), età pari o superiore a 60 anni (14%) e diabete (14%). Nel complesso, i dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento.

La Tabella 2 mostra i risultati dell'endpoint primario (percentuale di soggetti ospedalizzati o deceduti entro il Giorno 29 per qualsiasi causa).

Tabella 2: Risultati di efficacia *ad interim* in adulti con COVID-19 non ospedalizzati

	Lagevrio (N = 385)	Placebo (N = 377)	Differenza di rischio*	di <i>p-value</i>[†]
	n (%)	n (%)	(IC 95%)	
Ospedalizzazione o decesso per tutte le cause entro il Giorno 29[‡]	28 (7,3%)	53 (14,1%)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Ospedalizzazione	28 (7,3%)	52 (13,8%)		
Decesso	0 (0%)	8 (2,1%)		
Non noto [§]	0 (0%)	1 (0,3%)		

* Differenza di rischio di molnupiravir-placebo sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 (≤ 3 giorni vs. > 3 [4-5] giorni). La riduzione del rischio relativo di molnupiravir rispetto al placebo è del 52% (IC 95%): 33%, 80%) sulla base del metodo di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 (≤ 3 giorni vs. > 3 [4-5] giorni).

[†] *p-value* unilaterale

[‡] Definiti come ≥ 24 ore di terapia intensiva in un ospedale o in una struttura di terapia intensiva (ad es., pronto soccorso).

[§] I soggetti con stato non noto al Giorno 29 sono stati conteggiati come soggetti con esito di ospedalizzazione o decesso per tutte le cause nell'analisi di efficacia.

Nota: tutti i soggetti deceduti entro il Giorno 29 sono stati ospedalizzati prima del decesso.

I risultati di efficacia sono stati coerenti in tutti i sottogruppi che includevano età (> 60 anni), condizioni cliniche a rischio (ad es., obesità, diabete) e varianti di SARS-CoV-2. Nel sottogruppo di soggetti positivi agli anticorpi di SARS-CoV-2 al basale (circa il 18%; che riflette un'infezione in corso o precedente), non vi era alcuna differenza per l'endpoint primario tra i gruppi molnupiravir e placebo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Croscarmellosa sodica
 Idrossipropilcellulosa
 Magnesio stearato
 Cellulosa microcristallina
 Acqua purificata

Involucro della capsula:

Ipromellosa
Biossido di titanio
Ossido di ferro rosso

Inchiostro di stampa:

Idrossido di potassio
Gommalacca
Biossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lagevrio 200 mg capsule rigide è fornito in flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene.

Ogni flacone contiene 40 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

Produttore:

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



Roma, 31 dicembre 2021

Oggetto: Informazioni in merito all'utilizzo del medicinale Lagevrio (molnupiravir)

Con Determina 1644/2021, l'Agenzia ha stabilito le modalità e le condizioni di impiego dell'antivirale Lagevrio (molnupiravir), ai sensi del D.M. 26 novembre 2021.

Poiché, in considerazione dell'autorizzazione alla distribuzione concessa in via emergenziale, il farmaco verrà distribuito nel confezionamento predisposto per United Kingdom con un foglio illustrativo in inglese che non recepisce le indicazioni e le modalità decise da AIFA, si inviano gli Allegati 1 e 2 della suddetta Determina relativi rispettivamente alle Informazioni per gli operatori sanitari e alle informazioni per i Pazienti. In particolare, si richiama l'attenzione sulla necessità di consegnare al paziente l'Allegato 2 relativo alle Informazioni per i Pazienti (in allegato) e che verrà reso disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-oraliper-covid-19>).

Si allegano alla presente:

- a. Decreto del Ministro della Salute del 26 novembre 2021 "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei farmaci antivirali molnupiravir e paxlovid"
- b. Determina AIFA 1644/2021 del 28 dicembre 2021 "Definizione delle le modalità e delle condizioni di impiego dell'antivirale Lagevrio (molnupiravir) ai sensi del D.M. 26 novembre 2021"
- c. Allegato 1. Informazioni per gli operatori sanitari
- d. Allegato 2. Informazioni per il paziente

Allegato 2 alla Determina AIFA 1644/2021 che definisce le modalità e le condizioni di impiego del medicinale Lagevrio (molnupiravir)

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Lagevrio 200 mg capsule rigide Molnupiravir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministero della salute del 26 novembre 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lagevrio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lagevrio
3. Come prendere Lagevrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lagevrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è molnupiravir e a cosa serve

Lagevrio è un medicinale in fase di studio per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di terapia con ossigeno supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Potrà assumere il farmaco se non è ricoverato in ospedale a causa di COVID-19 e se presenta almeno uno fra i seguenti fattori di rischio:

- Tumori solidi o del sangue in trattamento
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con tasso di filtrazione glomerulare stimato

(eGFR) inferiore a 30 mL/min/1.73 m²)

- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (indice di massa corporea uguale o superiore a 30)
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

2. Cosa deve sapere prima di prendere molnupiravir

Non prenda Lagevrio

- se è allergico a molnupiravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lagevrio.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di Lagevrio in persone di età inferiore a 18 anni non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e molnupiravir

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Lagevrio non è raccomandato durante la gravidanza poiché non è noto se molnupiravir possa nuocere al bambino durante la gravidanza. Prima di assumere questo farmaco, le sarà richiesto di eseguire un test di gravidanza per escludere che Lei sia in stato di gravidanza.

Se Lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 4 giorni successivi all'ultima dose di Lagevrio.

Se Lei è un uomo, partner di una donna potenzialmente fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 3 mesi successivi all'ultima dose di Lagevrio.

L'allattamento con latte materno non è raccomandato durante il trattamento con Lagevrio e per 4 giorni successivi all'ultima dose di Lagevrio. Non è noto se molnupiravir sia escreto nel latte materno e sia trasmesso al bambino. Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di allattare con latte materno, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno informi il medico prima di prendere questo medicinale.

Molnupiravir contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere molnupiravir

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve iniziare il trattamento con Lagevrio entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

Quanto prenderne

La dose raccomandata di Lagevrio è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Come prenderlo

- Deglutisca la capsula intera (non apra, rompa o frantumi le capsule)
- Questo medicinale può essere preso con o senza cibo.

Se prende più Lagevrio di quanto deve

Se prende più Lagevrio di quanto deve, contatti immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- nausea
- capogiro
- mal di testa

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- vomito
- eruzione cutanea
- orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lagevrio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lagevrio

Il principio attivo è molnupiravir. Ciascuna capsula contiene 200 mg di molnupiravir.

Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula: croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, acqua purificata.

Involucro della capsula: ipromellosa, biossido di titanio, ossido di ferro rosso.

Inchiostro di stampa: idrossido di potassio, gommalacca e biossido di titanio.

Descrizione dell'aspetto di Lagevrio e contenuto della confezione

Molnupiravir 200 mg capsule rigide si presenta sotto forma di capsula opaca di colore arancione svedese (bruno rossastro) con logo dell'azienda e "82" impressi con inchiostro bianco. Ciascuna capsula misura circa 21,7 mm di lunghezza.

Molnupiravir 200 mg capsule rigide è fornito in flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene.

Ogni flacone contiene 40 capsule.

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione e produttore

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

Produttore:

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



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 December 2021
EMA/CHMP/727702/2021
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (post authorisation)

Veklury remdesivir

On 16 December 2021, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Veklury. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Gilead Sciences Ireland UC.

The CHMP adopted a change to the existing indication as follows:²

Veklury is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in:

- **adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.**
- adults and adolescents (aged 12 to less than 18 years and weighing at least 40 kg) with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high-flow oxygen or other non-invasive ventilation at start of treatment). (see section 5.1).

Detailed recommendations for the use of this product will be described in the updated summary of product characteristics (SmPC), which will be published in the revised European public assessment report (EPAR), and will be available in all official European Union languages after a decision on this change to the marketing authorisation has been granted by the European Commission.

¹ Summaries of positive opinion are published without prejudice to the Commission decision, which will normally be issued 67 days from adoption of the opinion

² New text in bold





DEFINIZIONE DELLE MODALITA' E DELLE CONDIZIONI DI IMPIEGO DELL'ANTIVIRALE LAGEVRIO (MOLNUPIRAVIR) AI SENSI DEL D.M. 26 NOVEMBRE 2021

IL DELEGATO DEL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «*Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'articolo 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59*»;

Visto l'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «*Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326*», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «*Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco*», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la nota STDG P 151210 del 24 dicembre 2021, con cui il Direttore Generale pro-tempore, Dott. Nicola Magrini, ha delegato il Dott. Giuseppe Traversa, dirigente di seconda fascia dell'AIFA, ai sensi dell'articolo 10, comma 4, D.M. 20/09/2004 N. 245, a sostituirlo temporaneamente nell'esercizio delle ordinarie funzioni per le giornate del 27 e 28 dicembre 2021;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «*Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano*» e, in particolare, l'articolo 5, comma 2, ai sensi del quale «*In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il*

Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «*Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)*», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «*Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*» e, in particolare, l'articolo 1, comma 4;

Tenuto conto del parere reso da EMA in data 19 novembre 2021 nell'ambito della procedura ai sensi dell'articolo 5(3) del regolamento EC n. 726/2004 recante «*Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to Member States for unauthorised product Lagevrio (molnupiravir) available for use*»;

Visto il decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021, recante «*Autorizzazione alla temporanea distribuzione farmaci antivirali molnupiravir e paxlovid.*», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295, con cui è stata autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione del medicinale molnupiravir per il trattamento di COVID-19, privo di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale;

Visto l'articolo 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «*Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalità e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia*»;

Visto l'articolo 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «*L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto*»;

Considerato il parere della Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 22 dicembre 2021, che ha rilevato che il farmaco Lagevrio (molnupiravir) può essere reso disponibile per il trattamento di pazienti non ospedalizzati per Covid-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza (massimo 5 giorni) e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave;

DETERMINA

ART. 1

(Modalità e condizioni di impiego)

1. L'antivirale molnupiravir (Lagevrio), prodotto dall'azienda Merck Sharp & Dohme B.V., è impiegato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti non ospedalizzati

per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.

2. L'antivirale di cui al comma 1 è impiegato nel rispetto delle seguenti modalità:

a) la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare la prescrizione con compilazione del Registro di monitoraggio e la distribuzione del farmaco che deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del Registro, di cui all'articolo 2;

b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate dalle Regioni per la somministrazione;

c) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i 5 giorni dall'inizio degli stessi;

d) gli operatori sanitari nella gestione del trattamento tengono conto delle informazioni riportate negli allegati 1 e 2, che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

3. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle Regioni e delle Province Autonome.

ART. 2

(Registro di monitoraggio)

1. È istituito un Registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio del medicinale Lagevrio a base di molnupiravir, di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021.

2. Ai fini della prescrizione dell'antivirale molnupiravir, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma *web* – all'indirizzo <https://servizionline.aifa.gov.it>.

Nelle more della piena attuazione del Registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>.

3. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determinazione, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma *web*, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: <https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>.

ART. 3

(Sistema di farmacovigilanza)

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determinazione si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre due giorni, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determinazione, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.

3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

ART. 4

(Oneri a carico dell'azienda)

1. L'azienda è tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 1 e 2 della presente determinazione.
2. In caso di modifiche delle suddette informazioni, l'azienda ne dà tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.

ART. 5

(Consenso informato)

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego del medicinale Lagevrio (molnupiravir) è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'articolo 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

ART. 6

(Disposizioni finali)

1. La presente determinazione è pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed è altresì pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

Roma, lì 28/12/2021

Il Delegato del Direttore Generale

Giuseppe Traversa

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lagevrio 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di molnupiravir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide opache di colore arancione svedese (bruno rossastro) con logo dell'azienda e "82" impressi con inchiostro bianco. Ciascuna capsula misura circa 21,7 mm di lunghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lagevrio è indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19. Vedere paragrafo 6.

Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di COVID-19 e deve presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **Posologia**

La dose raccomandata di Lagevrio è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Lagevrio deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

- **Popolazioni speciali**

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lagevrio nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 4.4.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 4.4.

- **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Lagevrio 200 mg capsule può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere informati di ingerire le capsule intere e di non aprire, rompere o frantumare la capsula.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale ed epatica

I pazienti con compromissione renale severa sono stati esclusi dagli studi clinici. Vi è un'esperienza limitata sull'uso di molnupiravir in soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione clinica con molnupiravir. Sulla base della disponibilità limitata di dati *in vitro*, durante la somministrazione di molnupiravir 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni, non sono stati identificati rischi sostanziali di interazioni farmacologiche clinicamente importanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

- **Contracezione negli uomini e nelle donne**

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

Gli uomini, partner di una donna potenzialmente fertile, devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

- **Gravidanza**

Non vi sono dati relativi all'uso di Lagevrio in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

La somministrazione orale di molnupiravir a ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato letalità embrionofetale e teratogenesi a esposizione di N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC) 7,5 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, e ridotta crescita fetale a esposizione di NHC $\geq 2,9$ volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

La somministrazione orale di molnupiravir a coniglie gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato riduzione del peso corporeo del feto a esposizione di NHC 18 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata.

Il margine di sicurezza alla dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) per esposizione a NHC è, in ratti e conigli, rispettivamente 0,8 volte e 6,5 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata. Sebbene sia stata osservata tossicità materna sia nei ratti che nei conigli a tutti i livelli di dose per i quali si è verificata tossicità nello sviluppo, non si può escludere un effetto correlato a molnupiravir.

Lagevrio non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le pazienti in età fertile devono essere informate di eseguire un test di gravidanza che escluda lo stato di gravidanza prima di assumere il farmaco.

- **Allattamento**

Non è noto se Lagevrio o uno qualsiasi dei componenti di Lagevrio siano presenti nel latte materno, alterino la produzione di latte materno o abbiano effetti sul bambino allattato con latte materno. Non sono stati condotti studi sull'allattamento animale con molnupiravir.

In base alle potenziali reazioni avverse causate da Lagevrio sul bambino allattato con latte materno, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento e per 4 giorni dopo la fine del trattamento con Lagevrio.

- **Fertilità**

Non vi sono dati sull'uomo relativi all'effetto di molnupiravir sulla fertilità. Non ci sono stati effetti sulla fertilità femminile o maschile nei ratti a esposizione a NHC circa 2 e 6 volte quella raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, rispettivamente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Devono essere considerati lo stato clinico del paziente e il profilo degli effetti indesiderati di molnupiravir quando si valuta la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedano capacità di giudizio, motorie o cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate durante il trattamento con 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni e nei 14 giorni successivi all'ultima dose sono state diarrea (3%), nausea (2%), capogiro (1%) e cefalea (1%), tutte di Grado 1 (lieve) o Grado 2 (moderato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	capogiro, cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	diarrea, nausea
Non comune	Vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune	eruzione cutanea, orticaria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza nell'uomo di sovradosaggio con Lagevrio. Il trattamento del sovradosaggio con Lagevrio deve consistere in misure generali di supporto compreso il monitoraggio dello stato clinico del paziente. Non si prevede che l'emodialisi determini un'eliminazione efficace di NHC.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Meccanismo d'azione

Molnupiravir è un profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC). NHC si distribuisce nelle cellule, dove viene fosforilato per formare il ribonucleoside trifosfato (*N-hydroxycytidine triphosphate*, NHC-TP) farmacologicamente attivo. L'incorporazione di NHC-TP nell'RNA virale da parte dell'RNA polimerasi virale provoca un accumulo di errori nel genoma virale che determina l'inibizione della replicazione.

Questo meccanismo d'azione è noto come catastrofe dell'errore virale.

Attività antivirale

NHC era attiva contro SARS-CoV-2 in saggi con colture cellulari con concentrazioni efficaci al 50% (EC₅₀) comprese tra 0,67 e 2,66 μM nelle cellule A-549 e tra 0,32 e 2,03 μM nelle cellule Vero E6. NHC presentava un'attività simile contro le varianti di SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alfa), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) con valori di EC₅₀ rispettivamente pari a 1,59, 1,77, 1,32 e 1,68 μM .

Resistenza

Non sono stati completati studi per valutare la resistenza a NHC con SARS-CoV-2 in coltura cellulare e in studi clinici. Studi *in vitro* di selezione di resistenza con altri coronavirus (*Murine Hepatitis Virus* e MERS-CoV) hanno mostrato una bassa probabilità di sviluppo di resistenza a NHC. In seguito a 30 passaggi nella coltura cellulare è stata osservata una diminuzione di sole 2 volte della suscettibilità e non sono state individuate sostituzioni di amminoacidi associate a resistenza a NHC. NHC ha mantenuto l'attività *in vitro* contro il SARS-CoV-2 e il virus ricombinante dell'epatite del topo con sostituzioni della polimerasi (ad es., F480L, V557L e E802D) associate ad una diminuita sensibilità a remdesivir, indicando un'assenza di resistenza crociata.

• Riassunto delle principali proprietà cliniche

Efficacia e sicurezza cliniche

I dati clinici si basano su un'analisi ad interim di dati provenienti da 775 soggetti randomizzati nello studio di Fase 3 MOVE -OUT. MOVE-OUT è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, in pazienti adulti non ospedalizzati con diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio.

I pazienti eleggibili non erano stati vaccinati contro SARS-CoV-2 e avevano manifestato l'insorgenza dei sintomi entro 5 giorni dall'arruolamento. All'inizio dello studio, i pazienti non stavano ricevendo ossigenoterapia supplementare e presentavano almeno uno dei fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severa elencati nel protocollo (età pari o superiore a 60 anni, diabete, obesità [BMI > 30], malattia renale cronica, malattie cardiache gravi, broncopneumopatia cronica ostruttiva o cancro attivo). I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 800 mg di Lagevrio o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

L'età mediana al basale era di 44 anni (*range*: da 18 a 88 anni); il 14% dei pazienti era di età pari o superiore a 60 anni e il 3% di età superiore a 75 anni; il 52% era di sesso maschile; il 52% erano soggetti bianchi, il 6% neri o afroamericani e il 2% asiatici; il 58% ispanici o latini. Il 49% dei soggetti ha ricevuto Lagevrio o placebo entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19. I fattori di rischio più comuni erano obesità (77%), età pari o superiore a 60 anni (14%) e diabete (14%). Nel complesso, i dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento.

La Tabella 2 mostra i risultati dell'endpoint primario (percentuale di soggetti ospedalizzati o deceduti entro il Giorno 29 per qualsiasi causa).

Tabella 2: Risultati di efficacia *ad interim* in adulti con COVID-19 non ospedalizzati

	Lagevrio (N = 385)	Placebo (N = 377)	Differenza di rischio*	di <i>p-value</i>†
	n (%)	n (%)	(IC 95%)	
Ospedalizzazione o decesso per tutte le cause entro il Giorno 29‡	28 (7,3%)	53 (14,1%)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Ospedalizzazione	28 (7,3%)	52 (13,8%)		
Decesso	0 (0%)	8 (2,1%)		
Non noto§	0 (0%)	1 (0,3%)		

* Differenza di rischio di molnupiravir-placebo sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 (≤ 3 giorni vs. > 3 [4-5] giorni). La riduzione del rischio relativo di molnupiravir rispetto al placebo è del 52% (IC 95%): 33%, 80%) sulla base del metodo di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 (≤ 3 giorni vs. > 3 [4-5] giorni).

† *p-value* unilaterale

‡ Definiti come ≥ 24 ore di terapia intensiva in un ospedale o in una struttura di terapia intensiva (ad es., pronto soccorso).

§ I soggetti con stato non noto al Giorno 29 sono stati conteggiati come soggetti con esito di

ospedalizzazione o decesso per tutte le cause nell'analisi di efficacia.

Nota: tutti i soggetti deceduti entro il Giorno 29 sono stati ospedalizzati prima del decesso.

I risultati di efficacia sono stati coerenti in tutti i sottogruppi che includevano età (> 60 anni), condizioni cliniche a rischio (ad es., obesità, diabete) e varianti di SARS-CoV-2. Nel sottogruppo di soggetti positivi agli anticorpi di SARS-CoV-2 al basale (circa il 18%; che riflette un'infezione in corso o precedente), non vi era alcuna differenza per l'endpoint primario tra i gruppi molnupiravir e placebo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Acqua purificata

Involucro della capsula:

Ipromellosa
Biossido di titanio
Ossido di ferro rosso

Inchiostro di stampa:

Idrossido di potassio
Gommalacca
Biossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lagevrio 200 mg capsule rigide è fornito in flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene.

Ogni flacone contiene 40 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

Produttore:

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

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE**Lagevrio 200 mg capsule rigide
Molnupiravir**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministero della salute del 26 novembre 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lagevrio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lagevrio
3. Come prendere Lagevrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lagevrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è molnupiravir e a cosa serve

Lagevrio è un medicinale in fase di studio per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di terapia con ossigeno supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Potrà assumere il farmaco se non è ricoverato in ospedale a causa di COVID-19 e se presenta almeno uno fra i seguenti fattori di rischio:

- Tumori solidi o del sangue in trattamento
- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) inferiore a 30 mL/min/1.73 m²)
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita

- Obesità (indice di massa corporea uguale o superiore a 30)
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

2. Cosa deve sapere prima di prendere molnupiravir

Non prenda Lagevrio

- se è allergico a molnupiravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lagevrio.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di Lagevrio in persone di età inferiore a 18 anni non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e molnupiravir

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Lagevrio non è raccomandato durante la gravidanza poiché non è noto se molnupiravir possa nuocere al bambino durante la gravidanza. Prima di assumere questo farmaco, le sarà richiesto di eseguire un test di gravidanza per escludere che Lei sia in stato di gravidanza.

Se Lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 4 giorni successivi all'ultima dose di Lagevrio.

Se Lei è un uomo, partner di una donna potenzialmente fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace che includa necessariamente un metodo di barriera, per l'intera durata del trattamento con Lagevrio e per almeno 3 mesi successivi all'ultima dose di Lagevrio.

L'allattamento con latte materno non è raccomandato durante il trattamento con Lagevrio e per 4 giorni successivi all'ultima dose di Lagevrio. Non è noto se molnupiravir sia escreto nel latte materno e sia trasmesso al bambino. Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di allattare con latte materno, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno informi il medico prima di prendere questo medicinale.

Molnupiravir contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere molnupiravir

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Deve iniziare il trattamento con Lagevrio entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

Quanto prenderne

La dose raccomandata di Lagevrio è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Come prenderlo

- Deglutisca la capsula intera (non apra, rompa o frantumi le capsule)
- Questo medicinale può essere preso con o senza cibo.

Se prende più Lagevrio di quanto deve

Se prende più Lagevrio di quanto deve, contatti immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- nausea
- capogiro
- mal di testa

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- vomito
- eruzione cutanea
- orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lagevrio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lagevrio

Il principio attivo è molnupiravir. Ciascuna capsula contiene 200 mg di molnupiravir.

Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula: croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, acqua purificata.

Involucro della capsula: ipromellosa, biossido di titanio, ossido di ferro rosso.

Inchiostro di stampa: idrossido di potassio, gommalacca e biossido di titanio.

Descrizione dell'aspetto di Lagevrio e contenuto della confezione

Molnupiravir 200 mg capsule rigide si presenta sotto forma di capsula opaca di colore arancione svedese (bruno rossastro) con logo dell'azienda e "82" impressi con inchiostro bianco. Ciascuna capsula misura circa 21,7 mm di lunghezza.

Molnupiravir 200 mg capsule rigide è fornito in flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene.

Ogni flacone contiene 40 capsule.

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione e produttore

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma
Italia

Produttore:

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

- 20) il Palazzo Ducale di Mantova;
- 21) il Palazzo Reale di Genova;
- 22) il Palazzo Reale di Napoli;
- 23) il Parco archeologico dei Campi Flegrei;
- 24) il Parco archeologico dell'Appia antica;
- 25) il Parco archeologico di Cerveteri e Tarquinia;
- 26) il Parco archeologico di Ercolano;
- 27) il Parco archeologico di Ostia antica;
- 28) il Parco archeologico di Paestum e Velia;
- 29) il Parco archeologico di Sepino;
- 30) il Parco archeologico di Sibari;
- 31) la Pinacoteca nazionale di Bologna;
- 32) la Pinacoteca nazionale di Siena;
- 33) Villa Adriana e Villa d'Este.

21A07237

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 26 novembre 2021.

Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei farmaci antivirali molnupiravir e paxlovid.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 32, 117, comma 2, lettera *q*), e 118 della Costituzione;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, recante «Istituzione del Servizio sanitario nazionale»;

Visto l'art. 47-*bis* del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, che attribuisce al Ministero della salute le funzioni spettanti allo Stato in materia di tutela della salute;

Visto l'art. 117 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, in materia di conferimento di funzioni e compiti amministrativi dello Stato alle regioni e agli enti locali;

Visto il decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 aprile 2020, n. 27, recante «Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19» e, in particolare, l'art. 122;

Visto il decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 22 maggio 2020, n. 35, e successive modificazioni, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19»;

Visto il decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, e successive modificazioni, recante «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19»;

Visto il decreto-legge 22 aprile 2021, n. 52, convertito, con modificazioni, dalla legge 17 giugno 2021, n. 87, e successive modificazioni, recante «Misure urgenti per la graduale ripresa delle attività economiche e sociali nel rispetto delle esigenze di contenimento della diffusione dell'epidemia da COVID-19»;

Visto il decreto-legge 23 luglio 2021, n. 105, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 settembre 2021, n. 126, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19 e per l'esercizio in sicurezza di attività sociali ed economiche», e, in particolare, l'art. 1, ai sensi del quale: «In considerazione del rischio sanitario connesso al protrarsi della diffusione degli agenti virali da COVID-19, lo stato di emergenza dichiarato con deliberazione del Consiglio dei ministri del 31 gennaio 2020, prorogato con deliberazioni del Consiglio dei ministri del 29 luglio 2020, 7 ottobre 2020, 13 gennaio 2021 e 21 aprile 2021, è ulteriormente prorogato fino al 31 dicembre 2021»;

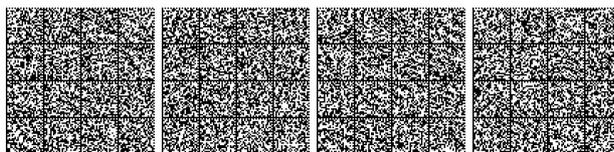
Visto l'art. 12, comma 2, del citato decreto-legge 23 luglio 2021, n. 105, il quale prevede che: «Fatto salvo quanto diversamente disposto dal presente decreto, dal 1° agosto al 31 dicembre 2021, si applicano le misure di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 2 marzo 2021, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 52 del 2 marzo 2021, adottato in attuazione dell'art. 2, comma 1, del decreto-legge n. 19 del 2020»;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 2 marzo 2021, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 22 maggio 2020, n. 35, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19», del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, recante «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19», e del decreto-legge 23 febbraio 2021, n. 15, recante «Ulteriori disposizioni urgenti in materia di spostamenti sul territorio nazionale per il contenimento dell'emergenza epidemiologica da COVID-19»», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana 2 marzo 2021, n. 52;

Vista la dichiarazione dell'Organizzazione mondiale della sanità dell'11 marzo 2020, con la quale l'epidemia da COVID-19 è stata valutata come «pandemia» in considerazione dei livelli di diffusività e gravità raggiunti a livello globale;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Preso atto che, in data 17 novembre 2021, l'Agenzia italiana del farmaco, con riferimento alla valutazione preliminare per la disponibilità dei farmaci antivirali per COVID-19, ha inviato il parere reso dalla Commissione tecnico scientifica in data 16 novembre 2021, in relazio-



ne ai farmaci antivirali molnupiravir (prodotto dalla ditta MSD) e paxlovid (PF-07321332, prodotto dalla ditta Pfizer), rappresentando sulla base di tale parere preliminare, anche in considerazione dello scenario epidemiologico attuale, l'opportunità che si proceda alla stipula dei contratti di opzione e/o acquisto al fine di consentire l'effettiva disponibilità dei due farmaci non appena le aziende saranno in grado di renderli disponibili;

Vista la nota del 18 novembre 2021, con la quale la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute, in considerazione del predetto parere, ha chiesto al Commissario straordinario per l'emergenza COVID-19 di procedere con l'acquisizione di idonei quantitativi dei due farmaci;

Vista la nota del 19 novembre 2021 pervenuta dal Commissario straordinario per l'emergenza COVID-19 con la quale, nel comunicare l'avvio delle negoziazioni in merito all'approvvigionamento del farmaco molnupiravir, si rappresenta che lo stesso «non è ancora autorizzato in alcun Paese ad eccezione del Regno Unito, pertanto, il contratto in fase di redazione, sulla base della vigente normativa, non potrà che recepire una apposita condizione sospensiva che subordini l'effettiva fornitura del prodotto all'ottenimento di tale autorizzazione anche in forma emergenziale»;

Preso atto che nel citato parere reso nella seduta del 16 novembre 2021, la Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco tra l'altro, rileva che nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 «ad alto rischio di sviluppare COVID-19 grave, il farmaco sembra efficace nel ridurre il tasso di ospedalizzazione e morte a fronte di un profilo di tollerabilità apparentemente accettabile. Per tale ragione, e anche in considerazione degli evidenti vantaggi associati alla formulazione orale, la Commissione ritiene che tale farmaco rappresenti un'opzione potenzialmente utile», riservandosi di fornire un parere definitivo all'acquisizione di ulteriori dati;

Visto l'art. 1, comma 447, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale «per l'anno 2021, nello stato di previsione del Ministero della salute, è istituito un fondo con una dotazione di 400 milioni di euro da destinare all'acquisto dei vaccini anti SARS-CoV-2 e dei farmaci per la cura dei pazienti con COVID-19» e il successivo comma 448, a tenore del quale «Per l'acquisto e la distribuzione nel territorio nazionale dei vaccini anti SARS-CoV-2 e dei farmaci per la cura dei pazienti con COVID-19, il Ministero della salute si avvale del Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19, di cui all'art. 122 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 aprile 2020, n. 27»;

Ritenuto, pertanto, che sussistono i presupposti per procedere all'autorizzazione in via emergenziale, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del richiamato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, della temporanea distribuzione dei farmaci antivirali sul territorio nazionale per il trattamento dei pazienti affetti dal virus SARS-CoV-2;

Decreta:

Art. 1.

1. Ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, è autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione dei medicinali a base di farmaci antivirali orali per il trattamento di COVID-19, privi di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale.

2. Sono oggetto dell'autorizzazione di cui al comma 1, i farmaci antivirali orali molnupiravir della MSD e paxlovid (PF-07321332) della Pfizer.

3. La distribuzione temporanea dei medicinali di cui al comma 2 è effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19 di cui all'art. 122 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, secondo modalità e procedure dallo stesso definite.

4. Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalità e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia.

Art. 2.

1. L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto.

2. Il presente decreto è efficace dal giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* e per un periodo di centottanta giorni.

Il presente decreto è trasmesso agli organi di controllo e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 26 novembre 2021

Il Ministro: SPERANZA

Registrato alla Corte dei conti il 10 dicembre 2021

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, del Ministero dell'istruzione, del Ministero dell'università e della ricerca, del Ministero della cultura, del Ministero del turismo, del Ministero della salute, n. 3003

21A07387

