

TRATAMIENTO ANTIVIRAL PARA COVID-19: Molnupiravir y la asociación Nirmatrelvir/Ritonavir.

Autoras: Q.F. Carmen Gloria Lobos Saldías

Q.F. Gabriela Diez Sapiains

Revisora: Q.F. María Francisca Aldunate González

El presente artículo fue elaborado con la finalidad de actualizar la información entregada en el artículo "Tratamiento antiviral para covid-19: Remdesivir y Favipiravir" de la Edición N°18 Especial COVID-19 del Boletín de Farmacovigilancia, publicada en diciembre de 2020, ampliando la revisión a dos alternativas farmacológicas adicionales: **molnupiravir y la asociación nirmatrelvir/ritonavir**. Su objetivo es contribuir con información actualizada de estos antivirales para los profesionales de la salud y su correcto uso para el tratamiento de la infección causada por el SARS-CoV-2.

La pandemia por COVID-19 ha provocado un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad en el mundo entero, así como graves alteraciones en el ámbito social, educativo y económico. Esto ha llevado a la necesidad urgente de desarrollar vacunas efectivas y seguras a nivel global, que han demostrado claros beneficios, tanto en la prevención de la enfermedad como en la evolución de la misma, con la consiguiente mejoría en las cifras de afectados por la pandemia. A pesar de ello, el número de nuevos contagios persiste. Se han presentado olas que han sido responsables de incrementos bruscos de nuevos casos y, por lo tanto, del número de hospitalizaciones y muertes. Estas olas se han relacionado con el relajamiento

de las medidas sanitarias y de protección que habían demostrado su eficacia frente a los contagios como el uso de mascarilla, distanciamiento, lavado frecuente de manos, minimizar las aglomeraciones y facilitar la ventilación de los espacios cerrados, sumado a la presencia de nuevas variantes del virus que muestran mayor contagiosidad, virulencia y cierta resistencia frente a la inmunidad celular o a los anticuerpos empleados en el tratamiento de la COVID-19. En este contexto, se ha propuesto el uso de distintos fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad que, en caso de utilizarse, se prescribirán de forma individualizada, atendiendo a las características y la situación del paciente, a la fase evolutiva de la enfermedad, así como a las limitaciones propias de la falta de evidencia en su administración.

Se cree que son dos los procesos principales que impulsan la patogénesis de la COVID-19. Al principio del curso clínico, la enfermedad está impulsada principalmente por la replicación del SARS-CoV-2. Más adelante, la enfermedad parece ser impulsada por una respuesta inmunitaria/inflamatoria desregulada al SARS-CoV-2, que conduce al daño tisular. Según este entendimiento, se anticipa que las terapias que se dirigen directamente a impedir la replicación del SARS-CoV-2 tendrán el mayor efecto en las

primeras etapas del curso de la enfermedad, mientras que es probable que las terapias inmunosupresoras/antiinflamatorias sean más beneficiosas en las últimas etapas de la COVID-19¹.

En estos momentos, hay una limitada disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. No existen tratamientos específicos que hayan demostrado evidencia suficiente que permita su recomendación, especialmente en las fases leves-moderadas de la enfermedad. Esto hace necesario establecer ciertos criterios de priorización en el acceso precoz a los mismos, tales como la gravedad y/o el riesgo de complicaciones, la respuesta a los tratamientos disponibles y el beneficio esperado. Por otro lado, debido a que constantemente se está generando nueva información en relación a la eficacia y seguridad de estos antivirales, la conveniencia de su utilización debe apoyarse en las evaluaciones realizadas por las agencias reguladoras de medicamentos².

1. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)

Paxlovid® es un producto farmacéutico cuya presentación considera dos tipos de comprimidos diferentes; el primero contiene nirmatrelvir 150 mg y el segundo, ritonavir 100 mg. Los comprimidos están envasados para facilitar su administración en un blíster para la toma diurna que contiene dos comprimidos de nirmatrelvir 150 mg y uno de ritonavir 100 mg, y un blíster para toma nocturna con la misma dosificación (figura 1)^{3,4}.



Fuente:

Sociedad Chilena de Infectología. Recomendaciones Paxlovid⁴.

Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), también conocida como proteasa 3C-like (3CLpro) o proteasa nsp5. La inhibición de la Mpro del SARS-CoV-2 hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral (figura 2). Ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por el CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir⁵.

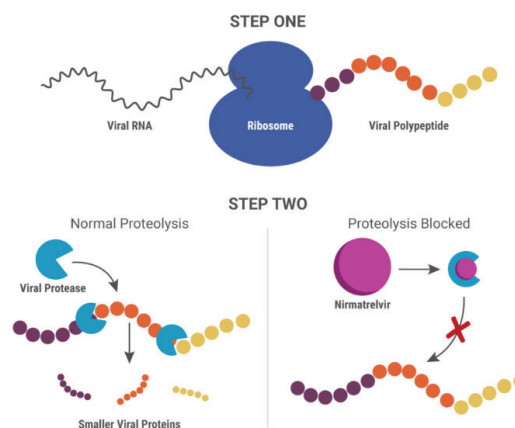


Figura 2.

Mecanismo de acción de Nirmatrelvir.

Cuando el ARN del SARS-CoV-2 se libera en una célula infectada, utiliza la maquinaria de traducción celular para producir las proteínas necesarias para la función viral y ensamblar nuevos virus. Las nuevas proteínas se sintetizan en una "poliproteína" larga y continua, después de lo cual dos proteasas virales la escinden en proteínas individuales más pequeñas. El nirmatrelvir bloquea la acción de una de estas proteasas virales conocida como la proteasa principal (M^{pro}). Sin la capacidad de producir proteínas funcionales, el virus no puede replicarse.

Fuente: <https://www.promegaconnections.com/covid-19-antiviral-therapies-what-are-the-new-drugs-and-how-do-they-work/>

El ritonavir es un inhibidor de la proteasa, desarrollado originalmente para tratar las infecciones por VIH-1. A pesar de no tener actividad contra el SARS-CoV-2 por sí solo, ha sido incluido en la formulación de Paxlovid® para inhibir el metabolismo de nirmatrelvir mediado por CYP3A y, en consecuencia,

aumentar sus concentraciones plasmáticas a los niveles previstos para inhibir la replicación del SARS-CoV-2, permitiendo que permanezca activo durante períodos más prolongados y en concentraciones más elevadas⁶.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés), el 22 de diciembre de 2021, emitió una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) para nirmatrelvir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos (desde los 12 años de edad), con un peso mínimo de 40 kg. Los datos primarios que respaldan esta EUA proceden del ensayo clínico EPIC-HR (fase 2/3, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo). Los principales resultados medidos en el ensayo fueron la proporción de personas que fueron hospitalizadas debido a COVID-19 o que murieron por cualquier causa durante los 28 días de seguimiento⁷. Así, para el primer outcome, se obtuvo que el tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir en los grupos de alto riesgo de hospitalización (riesgo superior a 10%) reduce el riesgo en 85%, lo que significa 84 hospitalizaciones menos por cada 1.000 pacientes. En cuanto al resultado de muerte, no hubo para el grupo de nirmatrelvir/ritonavir, y se contabilizaron 13 para el grupo placebo⁸. En términos de seguridad, se observó que las reacciones adversas disgeusia y diarrea ocurrieron más frecuentemente con los pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir comparado con el placebo (6% vs. 0,3% and 3% vs. 2%, respectivamente). Además, los pacientes que recibieron la combinación de antivirales en estudio abandonaron el ensayo en menor proporción que los que recibieron placebo, debido a los eventos adversos (2% vs. 4%)¹. No obstante lo anterior, la seguridad y la eficacia de Paxlovid® para el tratamiento del COVID-19 siguen siendo evaluadas.

En Estados Unidos, la dosis recomendada de Paxlovid® corresponde a nirmatrelvir 300 mg con ritonavir 100 mg (Paxlovid) por vía oral, dos veces al día, durante 5 días, en adultos no hospitalizados y pacientes pediátricos con edad ≥ 12 años y peso

≥ 40 kg con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas¹.

Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) le concedió inicialmente a Paxlovid una «autorización condicional», válida en toda la Unión Europea el 28 de enero de 2022, porque quedaba pendiente la presentación de datos complementarios sobre el medicamento, y dado que el titular ha facilitado la información adicional necesaria, la autorización fue modificada de «condicional» a «completa» el 24 de febrero de 2022. La dosis recomendada es de dos comprimidos, cada uno con 150 mg de PF-07321332, más un comprimido con 100 mg de ritonavir, para tomar juntos por vía oral dos veces al día durante 5 días. Paxlovid debe administrarse lo antes posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas⁹.

En nuestro país, el Instituto de Salud Pública de Chile, a través de la Resolución Exenta N° 4135 de septiembre de 2022, autorizó al Titular de Registro Sanitario Pfizer Chile S.A. la importación, según lo dispuesto en el artículo N° 99° del Código Sanitario, de 300.000 comprimidos del producto farmacéutico Paxlovid comprimidos recubiertos 150 mg/100 mg. Esto significa que se permite provisionalmente la distribución, venta o expendio y uso de este producto farmacéutico sin registro sanitario en Chile, bajo ciertas causales de excepción, en este caso, el uso medicinal urgente por la pandemia COVID-19. Es así como, luego de esta autorización, el Ministerio de Salud ha adquirido el antiviral Paxlovid® como parte de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de COVID-19 para pacientes con infección por SARS-CoV-2 no severa, que cumplen con algunos criterios que los clasifican como población de alto riesgo de progresar a enfermedad grave, los cuales vienen definidos en la Circular N°7 "Indicaciones Uso de Antiviral Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid®) para pacientes

con infección por SARS-CoV-2 No Severa (versión 2.0)” y en la “Orientación Técnica de tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir para personas con diagnóstico de COVID-19” del MINSAL¹⁰.

Información técnica Paxlovid^{1,3,4,8,9,10}

Forma de administración:

Vía oral.

Nirmatrelvir se debe co-administrar con ritonavir. Si no se co-administra correctamente con ritonavir, los niveles plasmáticos de nirmatrelvir resultarán insuficientes para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Paxlovid® se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, partir ni triturar.

Posología:

La dosis recomendada es de 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) de nirmatrelvir junto con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el tratamiento de 5 días, incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con Paxlovid®.

Si el paciente olvida una dosis de Paxlovid® y está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que lo toma normalmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal. Si han pasado más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (VFG¹ ≥ 60 a <90 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (VFG ≥ 30 a <60 mL/min), la dosis de Paxlovid® se debe reducir a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg cada 12 horas durante 5 días.

Paxlovid® no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFG <30 mL/min, incluyendo pacientes con una insuficiencia renal en fase terminal sometidos a hemodiálisis).

Atención especial a pacientes con insuficiencia renal moderada

El blíster diario tiene dos partes separadas que contienen dos comprimidos de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir cada una, correspondientes a la administración diaria en base a la dosis estándar. Por lo tanto, se deberá alertar a los pacientes con insuficiencia renal moderada de que sólo tienen que tomar un comprimido de nirmatrelvir con un comprimido de ritonavir cada 12 horas.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Paxlovid® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). Paxlovid® no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis.

Pacientes con VIH-1

No se requiere ajustar la dosis de los medicamentos contra la infección por el VIH-1 a excepción del maraviroc. Es importante, el seguimiento del médico para controlar los efectos secundarios.

1 VFG: Velocidad de Filtrado Glomerular Estimada

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil

Debido a que no existen datos sobre el uso de Paxlovid® en mujeres embarazadas, las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con este medicamento y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizarlo.

El uso de ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados. Se debe advertir a las pacientes que utilizan este tipo de anticonceptivo que utilicen un método alternativo efectivo o un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con Paxlovid® hasta el ciclo menstrual posterior a la suspensión del tratamiento antiviral.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Paxlovid® en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda su uso.

En los estudios de toxicidad durante el desarrollo embriofetal en ratas y conejas, no hubo ningún efecto relacionado con ni sobre la morfología fetal o la viabilidad embriofetal a ninguna de las dosis probadas, no obstante, se observó una disminución en el peso corporal fetal en conejos.

El gran número de mujeres expuestas a ritonavir durante el embarazo indica que no hay un aumento en la tasa de anomalías congénitas en comparación con las tasas basales. Sin embargo, los datos en animales tratados con ritonavir han mostrado toxicidad para la reproducción.

Lactancia

No hay datos sobre el uso de Paxlovid® en mujeres lactantes. Se desconoce si nirmatrelvir está presente en la leche materna humana o animal y sus efectos en recién nacidos/lactantes o sus efectos sobre la producción de leche materna. En relación a ritonavir, los limitados datos publicados han notificado su presencia en la leche materna humana. No

se dispone de información sobre los efectos de ritonavir en recién nacidos/lactantes o en la producción de leche materna. Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

La recomendación es interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid® y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizarlo.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid®, ni ritonavir solo, en la fertilidad. Nirmatrelvir y ritonavir, evaluados separadamente, no causaron efectos sobre la fertilidad en ratas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Menores de 12 años
- Peso inferior a 40 Kg
- Insuficiencia renal grave, incluyendo a pacientes en diálisis
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo y lactancia
- Presencia de potenciales interacciones farmacológicas graves
- Personas en tratamiento de tuberculosis

Precauciones:

Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Paxlovid® a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1

Debido a que nirmatrelvir y ritonavir se administran conjuntamente, puede haber un riesgo de que

el VIH-1 desarrolle una resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Interacciones:

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína-P (gp-P) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir la glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede dar lugar a una disminución de la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Paxlovid® es un inhibidor del CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados principalmente por esta vía. La coadministración de nirmatrelvir/ritonavir con este tipo de medicamentos, y que las concentraciones plasmáticas elevadas resultantes de esta interacción se asocien con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales, está contraindicada. No se puede comenzar el tratamiento con Paxlovid® inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con cualquiera de estos medicamentos debido al retraso en la compensación del inductor del CYP3A recién interrumpido.

Dado este efecto de inhibición enzimática, se recomienda revisar siempre las posibles interacciones farmacológicas, en el enlace de https://covid19-druginteractions.org/prescribing_resources. Además, para verificar interacciones específicas entre Paxlovid® y otros medicamentos o clases de medicamentos, se recomienda utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

A su vez, nirmatrelvir y ritonavir son sustratos del CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid® y favorecer la posible aparición de resistencia a estos antivirales.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas (RAM) más comunes notificadas durante el tratamiento con Paxlovid® y durante 34 días tras la última dosis, fueron: disgeusia (5,6%), diarrea (3,1%), cefalea (1,4%) y vómitos (1,1%).

La siguiente tabla enumera las RAM según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, de acuerdo a la siguiente categorización: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1:

Reacciones adversas asociadas a Paxlovid®:

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Disgeusia, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas* Dolor abdominal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raros	Malestar general*

*Reacciones adversas al fármaco identificadas después de la comercialización.

2. Molnupiravir (Lagevrio®)

molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Se metaboliza al análogo del nucleósido de la citidina, ribonucleósido β -D-N4-hidroxicitidina (NHC) en el plasma, con rapidez. El NHC se distribuye en las células y la enzima quinasa lo transforma en ribonucleósido trifosfato (NHC-TP), que es farmacológicamente activo; la polimerasa del ARN viral lo incorpora al genoma viral, lo que da como resultado una acumulación de errores que conduce a la inhibición de la replicación del virus¹¹.

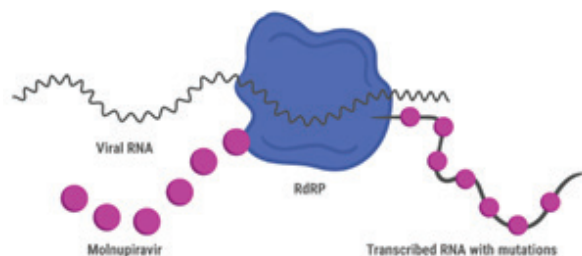


Figura 2:

Mecanismo de acción de Molnupiravir.

Fuente: <https://www.pronetconnections.com/covid-19-antiviral-therapies-what-are-the-new-drugs-and-how-do-they-work/>

Molnupiravir recibió su primera aprobación condicional el 4 de noviembre de 2021 en el Reino Unido, por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por su sigla en inglés), bajo la denominación Lagevrio® del fabricante Merck Sharp & Dohme, para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado, en pacientes adultos con resultados positivos para la prueba diagnóstica del SARS-CoV-2 y con al menos un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad grave^{11,12}.

Posteriormente, la FDA emitió una EUA para molnupiravir el 23 de diciembre de 2021, basándose en los datos del ensayo clínico MOVE-OUT (fase III, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo), cuyo principal resultado medido fue el porcentaje de personas que fueron hospitalizadas o que murieron por alguna causa durante los 29 días de segui-

to. De las 709 personas que recibieron molnupiravir, el 6,8% fueron hospitalizadas o murieron dentro de este período de tiempo, en comparación con el 9,7% de las 699 personas que recibieron placebo. De las personas que recibieron molnupiravir, una murió durante el período de seguimiento, en comparación con nueve personas que recibieron placebo. No obstante, la seguridad y eficacia de molnupiravir para el tratamiento del COVID-19 siguen siendo evaluados¹³.

Adicionalmente, otros países como Singapur¹⁴, Japón¹⁵ y Australia¹⁶, también han autorizado de forma condicional molnupiravir, y a nivel latinoamericano: Colombia¹⁷, Puerto Rico¹⁸, México¹⁹, y Perú²⁰. En Chile, hasta la fecha de este artículo, no ha sido autorizado.

Información técnica Lagevrio® (Merck Sharp & Dohme)^{1,21,22,23}

Formulación:

Cada cápsula de Lagevrio®, para uso oral, contiene 200 mg de molnupiravir y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina y agua purificada. La cubierta de la cápsula está hecha de hipromelosa, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. La cápsula se imprime con tinta blanca hecha de alcohol butílico, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio, propilenglicol, agua purificada, goma laca, solución de amoníaco fuerte y dióxido de titanio.

Posología:

La posología en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos. El tratamiento debe administrarse lo antes posible, después de que se haya realizado una prueba de diagnóstico de COVID-19 con resultado positivo, y dentro de los 5 días del inicio de los síntomas en adultos que están en riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Lagevrio® no está

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

Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días, aunque el paciente sienta mejoría, para prevenir el desarrollo de resistencia antiviral y la pérdida de eficacia del fármaco a nivel poblacional. Además, debe existir un aislamiento continuo, de acuerdo con las recomendaciones de salud pública, para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2.

Si el paciente omite una dosis de Lagevrio® y está dentro de las 10 horas posteriores a la hora en que lo toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis normal. Si han pasado más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada habitual. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.

Indicación:

Pacientes no hospitalizados desde los 18 años de edad con COVID-19 leve a moderado, con un alto riesgo de progresión de la enfermedad, únicamente cuando Paxlovid® o remdesivir no estén disponibles, no sean factibles de usar o no sean clínicamente apropiados.

Entre los posibles efectos secundarios más comunes del molnupiravir, se encuentran diarrea, náuseas, y mareos, de grado leve o moderado.

Poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en pacientes geriátricos (mayores de 65 años).

Población pediátrica

Lagevrio® no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años. Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses, en ratas.

Forma de administración:

Vía oral, con o sin alimentos. Se recomienda que el paciente ingiera las cápsulas enteras de molnupiravir, pero, en los casos en que no sea posible, y que no se disponga de tratamientos alternativos, puede prepararse una solución oral.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a molnupiravir o a cualquier excipiente del producto: Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con el uso de Lagevrio®. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe discontinuar Lagevrio® de inmediato e iniciar el tratamiento apropiado.

Precauciones:

Toxicidad Embriofetal:

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, Lagevrio® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de Lagevrio® en embarazadas, como para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo. Al considerar usar Lagevrio® en una mujer embarazada, el médico debe comunicar los beneficios y riesgos potenciales de usar Lagevrio® durante el embarazo. Se debe informar a las personas con potencial para procrear sobre el posible riesgo para un feto y aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante el tratamiento con Lagevrio® y durante 4 días después de la dosis final.

Interacciones:

No se han identificado interacciones farmacológicas en base a los limitados datos disponibles. No se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas de Lagevrio® con medicamentos concomitantes.

Según estudios in vitro, ni molnupiravir ni NHC son inhibidores o inductores de las principales enzimas metabolizadoras de fármacos o inhibidores de los principales transportadores de fármacos. Por lo tanto, se considera improbable la posibilidad de que molnupiravir o NHC interactúen con medicamentos concomitantes.

Para verificar interacciones específicas entre el molnupiravir y otros medicamentos o clases de medicamentos, se recomienda utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Actualmente, no se dispone de datos sobre el uso de Lagevrio® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, por lo tanto, no está recomendado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 días posteriores a la última dosis de Lagevrio® (molnupiravir).

Sin embargo, cuando no disponga de otros tratamientos, en el caso de personas embarazadas con COVID-19 que presenten un alto riesgo de desarrollar la enfermedad grave, si se ha superado la embriogénesis (más de 10 semanas de gestación), podría considerarse el uso del molnupiravir una vez valorados los riesgos potenciales, y si la paciente los conoce y manifiesta su acuerdo.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de Lagevrio® o sus metabolitos en la leche materna. Se detectó NHC en el plasma de crías de ratas amamantadas en período de lactancia a las que se administró Lagevrio®. Se desconoce si tiene un efecto en lactantes que reciben leche materna o efectos en la producción de leche. En base a la posibilidad de que este fármaco pudiera producir reacciones adversas en el lactante, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Lagevrio® ni durante los 4 días posteriores a la última dosis. Se puede considerar extraer la leche materna y desecharla durante el tratamiento y hasta 4 días después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de molnupiravir.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) notificadas durante el tratamiento y durante los 14 días posteriores a la última dosis, fueron diarrea (3%), náuseas (2%), mareos (1%) y dolor de cabeza (1%), todos de intensidad leve o moderada.

La siguiente tabla enumera las RAM según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, de acuerdo a la siguiente categorización: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2:

Reacciones adversas asociadas a Lagevrio®

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos y dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuente	Diarrea y náuseas Vómito
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Rash y urticaria

Experiencia posterior a la comercialización:

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

- Trastornos del Sistema Inmunitario: hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema
- Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Eritema, erupción, urticaria

REFERENCIAS:

1. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/clinical-management-of-adults-summary/>
2. AEMPS. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 – Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
3. Ministerio de Salud. Orientación técnica de tratamiento con Nirmatrelvir-ritonavir para personas con diagnóstico de COVID-19. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/01/PDF-Orientacion-Tecnica-de-tratamiento-con-Nirmatrelvir-Ritonavir-para-personas-con-diagnostico-de-COVID-19.pdf>
4. Sociedad Chilena de Infectología. Recomendaciones Paxlovid. Disponible en: <https://sochinf.cl/recomendaciones-paxlovid/>
5. EMA. Summary of product characteristics. Paxlovid 150 mg + 100 mg film-coated tablets. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf
6. Reina J, Iglesias C. Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2 [Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination]. Rev Esp Quimioter. 2022 Jun;35(3):236-240. Spanish. doi: 10.37201/req/002.2022.
7. FDA. FDA news release. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza el primer tratamiento antiviral oral contra el COVID-19. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-el-primer-tratamiento-antiviral-oral>
8. Organización Panamericana de la salud. Nirmatrelvir y ritonavir. Información para profesionales de la salud. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56786>
9. EMA. EPAR Paxlovid. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid/authorisation-details-section>
10. Ministerio de Salud. DIPRECE. Circular N° 7 Uso paxlovid. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/03/CIRCULAR-N-7-Paxlovid-v2.pdf>
11. Syed YY. Molnupiravir: First Approval. Drugs. 2022 Mar;82(4):455-460. doi: 10.1007/s40265-022-01684-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35184266/>
12. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Press release First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>
13. FDA. News release. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza un antiviral oral adicional para el tratamiento contra el COVID-19 en ciertos adultos <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-antiviral-oral-adicional-para-el>
14. HSA. Grants Interim Authorisation for LAGEVRIO (Molnupiravir) for Treatment of COVID-19 Infection. Disponible en: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/press-release/interimauth-lagevrio-molnupiravir>
15. PMDA. PMDA's Efforts to Combat COVID-19. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>

16. TGA. TGA provisionally approves Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd's oral COVID-19 treatment, LAGEVRIO (molnupiravir). Disponible en: <https://www.tga.gov.au/tga-provisionally-approves-merck-sharp-dohme-australia-pty-ltds-oral-covid-19-treatment-lagevrio-molnupiravir>
17. INVIMA. Noticias. Invima otorga autorización sanitaria de uso de emergencia para el medicamento de síntesis química molnupiravir. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/invima-otorga-autorizacion-sanitaria-de-uso-de-emergencia-para-el-medicamento-de-sintesis-quimica-molnupiravir#:~:text=Noticias-,Invima%20otorga%20autorizaci%C3%B3n%20sanitaria%20de%20uso%20de%20emergencia,medicamento%20de%20s%C3%ADntesis%20qu%C3%ADmica%20molnupiravir&text=El%20Instituto%20Nacional%20de%20Vigilancia,por%20medio%20del%20Acta%20No>
18. Gobierno de Puerto Rico. Departamento de Salud. Carta Circular 2021-014. Disponible en: <https://www.cfpr.org/files/Carta%20Circular%202021-014%20y%20Anejos.pdf>
19. COFEPRIS. Cofepris autoriza tratamiento oral para COVID-19 en uso de emergencia controlada. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-autoriza-tratamiento-oral-para-covid-19-en-uso-de-emergencia-controlada>
20. CENADIM. Digemid otorga registro sanitario condicional a molnupiravir, un antiviral para el tratamiento de la COVID-19. Disponible en: <https://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/428-digemid-otorga-registro-sanitario-condicional-a-molnupiravir-un-antiviral-para-el-tratamiento-de-la-covid-19>
21. FDA. hoja de datos para proveedores de atención médica: autorización de uso de emergencia para Lagevrio™ (molnupiravir) capsules Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155114/download>
22. Organización Panamericana de la Salud. Molnupiravir Información para Profesionales de la salud. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56086/OPSHSSMTCOVID19220021_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. TGA. Product Information: LAGEVRIO® (molnupiravir) Capsules. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/lagevrio-pi.pdf>