

Imagen: <https://allheja.com/data-science-in-drug-discovery>

Consideraciones de seguridad y farmacovigilancia para el uso de nirmatrelvir/ritonavir, tocilizumab y molnupiravir

*PAHO/WHO HSS Pillar Webinar
9 de junio de 2022*

Diego Macias Saint-Gerons, MPH, PhD



Tratamientos autorizados para COVID-19

- Reposicionamientos terapéuticos: anakinra¹; baricitinib²; **tocilizumab**³
- Nuevos desarrollos: remdesivir; tixagevimab + cilgavimab; regdanvimab; casirivimab + imdevimab; sotrovimab; **molnupiravir**; **nirmatrelvir + ritonavir**

(1) Autorizado como segunda línea para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y tratamiento de enfermedades raras (ER):

Síndromes periódicos asociados con criopirinas (CAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), Enfermedad de Still

(2) Autorizado como segunda línea para el tratamientos de AR moderada o grave y en segunda línea para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave

(3) Autorizado como primera o segunda línea para el tratamiento de AR grave y en segunda línea para AR moderada y artritis idiopática juvenil, y en paciente con arteritis de células gigantes (ACG), síndrome de liberación de citocinas

Consideraciones generales

	Tocilizumab	Nirmatrelvir+ritonavir (Paxlovid)	Molnupirvair
Indicación COVID	Adultos que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica	Adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave	
Vía de administración	Intravenosa	Oral*	
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes Infecciones graves y activas (excepto COVID-19)	Hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes Uso de medicamentos que interaccionan con el citocromo CYP3A (activos o recién interrumpidos)	Hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes

(*) Permiten un manejo ambulatorio respecto a otros tratamientos COVID-19 que se administran por vía intravenosa

Consideraciones generales (2)

	Tocilizumab	Nirmatrelvir+ritonavir	Molnupirvair
Embarazo y lactancia	<p>No usar en embarazo o lactancia,</p> <p>Uso de anticonceptivos recomendado en mujeres en edad fértil</p>	<p>No usar en embarazo o lactancia,</p> <p>Mujeres en edad fértil Interacción con anticonceptivos orales combinados (proponer otros métodos anticonceptivos)</p>	<p>No usar en embarazo o lactancia,</p> <p>Uso de anticonceptivos recomendado en mujeres en edad fértil</p>
Otras recomendaciones	<p>No administrar en caso de anomalías de laboratorio:</p> <p>1) enzimas hepáticas elevadas (>10 LSN), neutropenia o 2) bajo recuento de plaquetas ($50 \times 10^3 /\mu\text{l}$) o 3) Bajo recuento absoluto de neutrófilos ($< 1 \times 10^9 /\text{l}$)</p>		

Tocilizumab

Tocilizumab

- Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a los receptores de IL-6
- Inicialmente autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide (en monoterapia o combinado con inmunosupresores)
- Atenúa la respuesta inmune del huésped y teóricamente puede aumentar el riesgo de infecciones → P. ej riesgo de infecciones por TB

Seguridad de uso en Artritis Reumatoide

- RAM más frecuentes ($\geq 5\%$) en AR: infecciones tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión, elevación de ALT
- Otras RAM de interés
 - Alteraciones de los lípidos en sangre (p.ej: ratio LDL/HDL) y aumento del nivel de colesterol
 - Reacciones de hipersensibilidad graves
 - Complicaciones de la diverticulitis
 - Riesgo de infecciones: se ha observado en uso combinado con metotrexato o etanercept (no en monoterapia)
 - Riesgo de activación de tuberculosis latente
 - Incidencia 0,22 casos/100/año (Japón) (rango: 24 días-4 meses)
 - Riesgo de nuevas infecciones por TB (infección primaria). Casos esporádicos, de relevancia para países con alta incidencia de TB
- Cáncer/neoplasias ¿? Riesgo no confirmado

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952462/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178374/>

Incidencia de TB en las Américas

Figura 4. Tasa de incidencia estimada de tuberculosis, Región de las Américas, 2019





Nota: tasa estimada por cada 100 000 habitantes.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report 2020. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.

Seguridad de uso en COVID-19

- RAM más frecuentes en pacientes COVID-19 ($\geq 5\%$): aumento de las transaminasas hepáticas, estreñimiento e infección del tracto urinario.

Tocilizumab. Seguridad de uso en COVID-19

Sistema de clasificación de órganos Me dDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
 Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis	
T rastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipo fibrinogenemia		
T rastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1,2,3}
T rastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
 T rastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
T rastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos		
T rastornos oculares		Conjuntivitis		

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf

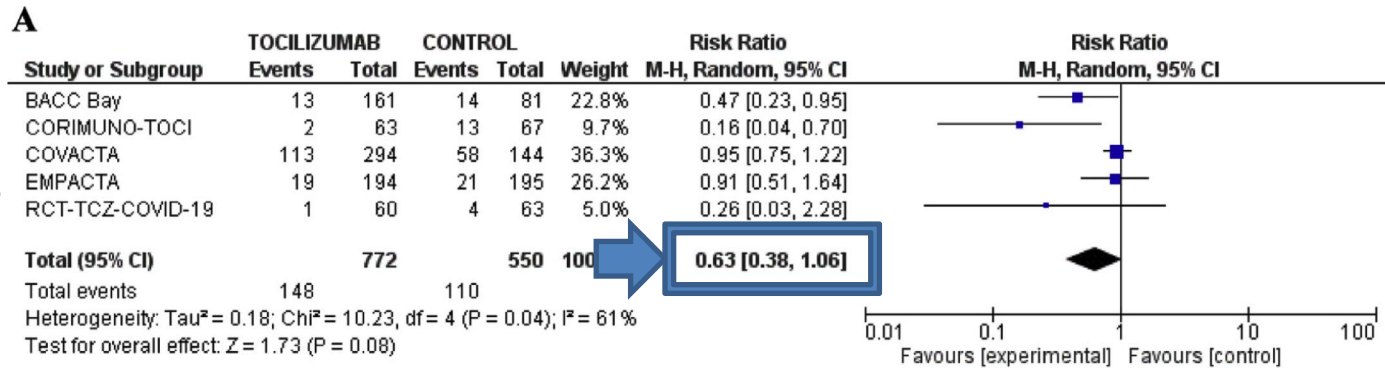
Tocilizumab. Seguridad de uso en COVID-19 (2)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
T rastornos vasculares		Hipertensión		
T rastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		T os, Disnea		
T rastornos digestivos		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica	
T rastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia Muy raros: Fallo hepático
T rastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³
T rastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis	
T rastornos Generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad		
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*		

Seguridad de uso en COVID-19

Revisión Sistemática (5 ECA). No encuentra diferencias en el riesgo de infecciones o RAM entre los tratados con tocilizumab y el grupo control

Infecciones



RAM

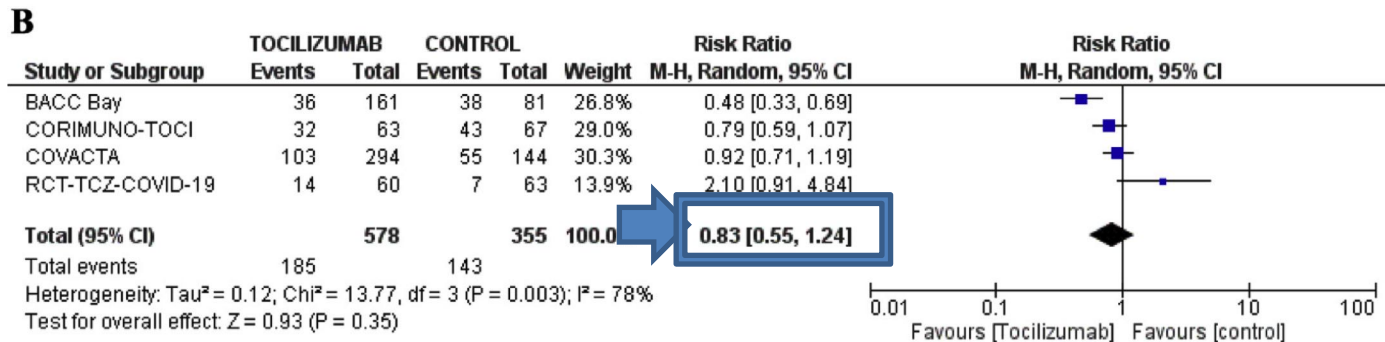


Fig. 3. A: Forest plot for relative risk of infections with tocilizumab vs. control in randomized controlled trials. **B:** Forest plot for relative risk of adverse events with tocilizumab vs. control in randomized controlled trials.

Nirmatrelvir+ritonavir
(Paxlovid)

Nirmatrelvir+ritonavir

- Nirmatrelvir. Desarrollado partir de un programa de investigación para la búsqueda de moléculas con actividad sobre el SARS en 2002 (intravenoso), a partir de febrero de 2020 se “adapta” el programa para el uso oral en SARS-CoV-2 (20 candidatos, Nirmatrelvir)
- Ritonavir: inhibidor de la proteasa desarrollado originalmente para tratar las infecciones por VIH-1. Inhibe la degradación de nirmatrelvir

Nirmatrelvir+ritonavir (2)

- Ritonavir. Inhibidor potente del CYP3A4
 - Anticoagulantes, anticonvulsivos, corticosteroides, petidina, amiodarona, flecainida, colchicina, clozapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil y midazolam.

Nirmatrelvir+ritonavir. Evidencia de seguridad. ECA

- Ensayo EPIC-HR (ECA, fase 2/3; n= 2246)
 - Incidencia de eventos adversos hasta el día 34 de seguimiento
 - Nirmatrelvir+ritonavir (22,6%) vs placebo (23.9%)
 - **Disgeusia(5,6% en comparación con el 0,3 % de los que recibieron placebo)**
 - **Diarrea (3,1 % frente a 1,6 %)**
 - Aumento del dímero D de fibrina (1,9 % frente a 2,8 %)
 - Aumento de alanina aminotransferasa (1,5 % frente a 2,4 %)
 - Cefalea (1,4 % frente a 1,3 %)
 - Disminución del aclaramiento de creatinine (1.4% vs. 1.6%)
 - Náuseas (1.4% vs. 1.7%)
 - Vómitos (1.1% vs 0.8%)

Nirmatrelvir+ritonavir. Evidencia de seguridad. Notificación espontánea

- Se han notificado 1878 reportes espontáneos (*): mediana de edad 61 años (1-102); 60,8 % en mujeres; : 64,2% notificados por consumidores/pacientes, procedencia mayoritaria EE.UU (55%) y Europa (43%)
- Gravedad: 430 graves (22,9%), de las cuales 31 fueron mortales (1,7%)
- RAM más frecuentemente reportadas: disgeusia (652; 34,7%), diarrea (330; 17,6%); náuseas (199; 10,6%), trastorno del gusto (127; 6,8%), COVID-19 (114; 6,1%), cefalea (111; 5,9%); vómitos (97; 5,2%), sabor alterado (71; 3,8%); mareo 68 (3,6%); dolor abdominal 65 (3,5%)

Nirmatrelvir+ritonavir. Evidencia de seguridad. Notificación espontánea

Reacciones adversas mortales

- Astenia, deterioro general del estado físico, dolor abdominal , síndrome de Guillain Barré, paro cardíaco, trastornos hepáticos y biliares
- Falla terapéutica: fármaco ineficaz, COVID-19
- Uso fuera de indicación: pauta inadecuada para indicación no aprobada.

Nirmatrelvir+ritonavir.

Manejo de las interacciones

- El mayor desafío para el uso de nirmatrelvir +ritonavir es el manejo terapéutico de las posibles interacciones medicamentosas
- Se debe revisar el esquema completo de tratamientos que recibe el paciente, y si es preciso interrumpir algunos tratamientos o realizar ajustes de dosis
- Riesgo de interacciones. Herramienta de la Universidad de Liverpool <https://www.covid19-druginteractions.org>
- Listado de medicamentos esenciales que interaccionan con nirmatrelvir+ritonavir <https://cutt.ly/HJLaInP>

Nirmatrelvir+ritonavir.

Manejo de las interacciones (2)

The image shows a screenshot of the University of Liverpool's COVID-19 Drug Interactions website. The header is green and contains the text "COVID-19 Drug Interactions" next to a virus icon and the University of Liverpool logo. Below the header is a navigation bar with links for "About", "Interaction Checkers", "Prescribing Resources", and "Contact Us". A bright green banner below the navigation bar contains the text: "Interactions with selected WHO Essential Medicines and Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) now available in the Prescribing Resources section - click here for the PDF." The main content area has a white background and features a large heading "Interaction Checker" with the subtext "Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts". Below this is another heading "Discover Our COVID-19 iChart Mobile App" with the subtext "COVID-19 iChart gives easy access to our drug interaction information on mobile devices. Click the links below to get the app for your iPhone or Android device." At the bottom of the main content area are two buttons: "Download on the App Store" and "GET IT ON Google Play".

COVID-19 Drug Interactions

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

About Interaction Checkers Prescribing Resources Contact Us

Interactions with selected WHO Essential Medicines and Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) now available in the Prescribing Resources section - click here for the PDF.

Interaction Checker

Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts

Discover Our COVID-19 iChart Mobile App

COVID-19 iChart gives easy access to our drug interaction information on mobile devices.
Click the links below to get the app for your iPhone or Android device.

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

Nirmatrelvir+ritonavir.

Manejo de las interacciones (3)

The screenshot displays a web-based interface for managing drug interactions. It features two columns of drug lists and a detailed interaction view on the right.

Left Column (Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) interactions):

- Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) [Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]
- Anakinra
- Azithromycin
- Bamlanivimab/Etesevimab
- Baricitinib
- Bebtelovimab
- Budesonide (inhaled)

Right Column (Other drugs):

- Simvastatin
- Captopril
- Abacavir
- Abemaciclib
- Abiraterone
- Acalabrutinib
- Acarbose
- Acenocoumarol
- Acetylcysteine

Interaction Details Panel (Right):

Switch to table view | Results Key

Do Not Coadminister

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days)
[Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]

Simvastatin

More Info ▾

No Interaction Expected

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days)
[Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]

Captopril

The “Paxlovid rebound” mystery

IN THE LAB

As reports of ‘Paxlovid rebound’ increase, Covid researchers scramble for answers



By Jason Mast May 24, 2022

[Reprints](#)



Health officials continue to recommend Paxlovid after Covid infection to prevent hospitalization.

BLOOMBERG PHOTO BY KOBI WOLF

As he was treating some of the nation’s first coronavirus patients, Andre Kalil noticed something unusual about the new virus: Patients didn’t always progress linearly. They’d get better, then worse. Then sometimes better again.

Initially, most researchers figured these undulating symptoms were collateral damage, as a riled-up immune system kept firing long after most of the virus was gone. Sometimes, though, Kalil could swab the lungs of a patient in the ICU and find virus still replicating weeks after they were admitted. Often, the amount of virus bounced up and down by the day.

- **En los ECA** el rebote se observó en el 1 % al 2 % de los expuestos (sin diferencias con el grupo placebo)
- **En la vida real** ¿?: variante omicron, prescripción “más laxa” que el ECA (tratamiento en vacunados, en pacientes con criterios de riesgo más relajados), interacción con fármacos que disminuyen niveles plasmáticos de Paxlovid (citocromo CYP3A), falta de cumplimiento terapéutico en pacientes que se tratan en régimen ambulatorio, efecto podría no estar relacionado con el tratamiento “rebote como un posible efecto más del curso natural de la infección COVID”

– ?

<https://www.statnews.com/2022/05/24/paxlovid-rebound-has-covid-researchers-looking-for-theories/>

Molnupiravir

Molnupiravir. Algunas incertidumbres (sugeridas en fase preclínica, datos invitro, animales de experimentación)

- Mecanismo de acción, potencial mutagénico del medicamento en ciertas poblaciones (efectos en el embarazo, neonato, fertilidad)
- Alteraciones en el crecimiento de cartílagos y huesos (edad pediátrica)
- Toxicidad en la médula ósea

*No hay confirmación/datos sobre estos riesgos en humanos

Molnupiravir. Evidencia de seguridad. ECA (1)

Table 2. Adverse Event Summary by Treatment Assignment (All-Participants-as-Treated Population)

Specific AE type — no. (%)	Molnupiravir				Placebo (n=74)	Total (n=299)*
	200 mg (n=74)	400 mg (n=77)	800 mg (n=74)	Combined (n=225)		
Any AE	25 (33.8)	19 (24.7)	29 (39.2)	73 (32.4)	28 (37.8)	101 (33.8)
AE leading to treatment discontinuation	0	0	3 (4.1)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
Any serious AE	1 (1.4)	3 (3.9)	4 (5.4)	8 (3.6)	4 (5.4)	12 (4.0)
Serious AE leading to treatment discontinuation	0	0	2 (2.7)	2 (0.9)	0	2 (0.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)†	1 (0.3)

AE denotes adverse event.

* Number of participants who received one or more doses of study treatment.

† Cause of death recorded as Covid-19 pneumonia and mesenteric vessel thrombosis.

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

ECA (2)

Table 2. Incidence of Adverse Events in the Safety Population.

Adverse Events and Discontinuation	Molnupiravir (N=710)	Placebo (N=701)	Estimated Difference (95% CI)*
	<i>number (percent)</i>		<i>percentage points</i>
Participants with adverse events			
≥1 Adverse event	216 (30.4)	231 (33.0)	-2.5 (-7.4 to 2.3)
≥1 Adverse event related to the assigned regimen†	57 (8.0)	59 (8.4)	-0.4 (-3.3 to 2.5)
≥1 Serious adverse event	49 (6.9)	67 (9.6)	-2.7 (-5.6 to 0.2)
≥1 Serious adverse event related to the assigned regimen†	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.8 to 0.4)
Death	2 (0.3)	12 (1.7)	-1.4 (-2.7 to -0.5)
Participants who discontinued the assigned regimen because of an adverse event			
Adverse event	10 (1.4)	20 (2.9)	-1.4 (-3.1 to 0.1)
Adverse event related to the assigned regimen†	4 (0.6)	3 (0.4)	0.1 (-0.8 to 1.1)
Serious adverse event	5 (0.7)	13 (1.9)	-1.2 (-2.5 to 0.0)
Serious adverse event related to the assigned regimen†	0	0	0.0 (-0.5 to 0.5)

* Differences shown are for molnupiravir as compared with placebo. Difference estimates were based on the Miettinen and Nurminen method.

† Related events were those determined by the investigators to be related to the assigned regimen.

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

ECA (2)

Table S9: Adverse events resulting in death (safety population)

(A) Listing of specific adverse events resulting in death

	Molnupiravir 200 mg		Molnupiravir 400 mg		Molnupiravir 800 mg		Molnupiravir combined		Placebo		Total	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Participants in population	73		73		72		218		75		293	
with one or more adverse events resulting in death	6	(8.2)	4	(5.5)	4	(5.6)	14	(6.4)	2	(2.7)	16	(5.5)
with no adverse events resulting in death	67	(91.8)	69	(94.5)	68	(94.4)	204	(93.6)	73	(97.3)	277	(94.5)
Cardiac disorders	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Infections and infestations	5	(6.8)	3	(4.1)	3	(4.2)	10	(4.6)	2	(2.7)	12	(4.1)
Bacteremia	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Covid-19	4	(5.5)	0	(0.0)	2	(2.8)	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.0)
Covid-19 pneumonia	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(1.3)	3	(1.0)
Pneumonia bacterial	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pulmonary sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.3)
Septic shock	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	3	(4.1)	0	(0.0)	3	(4.2)	6	(2.8)	0	(0.0)	6	(2.0)
Acute respiratory distress syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Acute respiratory failure	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.8)	3	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.0)
Respiratory failure	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Vascular disorders	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Shock	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

No., number of participants in respective row and column.

Adverse events were reported during the safety follow up period, i.e., during treatment and 14 days after end of treatment. Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Adverse event terms are from MedDRA Version 23.1.

(*) Fuente: Ensayo MOVE-IN: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100044>

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

ECA (4)

Table S6: Listing of specific treatment-emergent adverse events regardless of investigator-assessed causality to study intervention (safety population)

	Molnupiravir 200 mg		Molnupiravir 400 mg		Molnupiravir 800 mg		Molnupiravir combined		Placebo		Total	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Participants in population	73		73		72		218		75		293	
with one or more adverse events	40	(54.8)	36	(49.3)	45	(62.5)	121	(55.5)	46	(61.3)	167	(57.0)
with no adverse events	33	(45.2)	37	(50.7)	27	(37.5)	97	(44.5)	29	(38.7)	26	(43.0)
Vascular disorders	2	(2.7)	4	(5.5)	5	(6.9)	11	(5.0)	2	(2.7)	4	(4.4)
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.3)	2	(0.7)
Hypertension	1	(1.4)	2	(2.7)	1	(1.4)	4	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.4)
Hypotension	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(1.3)	3	(1.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Shock	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)



(*) Fuente: Ensayo MOVE-IN: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100044>

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

ECA (5)

Table S6: Listing of specific treatment-emergent adverse events regardless of investigator-assessed causality to study intervention (safety population)

	Molnupiravir 200 mg		Molnupiravir 400 mg		Molnupiravir 800 mg		Molnupiravir combined		Placebo		Total	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Participants in population	73		73		72		218		75		293	
with one or more adverse events	40	(54.8)	36	(49.3)	45	(62.5)	121	(55.5)	46	(61.3)	167	(57.0)
with no adverse events	33	(45.2)	37	(50.7)	27	(37.5)	97	(44.5)	29	(38.7)	126	(43.0)
Hepatobiliary disorders	2	(2.7)	2	(2.7)	2	(2.8)	6	(2.8)	2	(2.7)	2	(0.7)
Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gallbladder polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatic steatosis	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.3)	2	(0.7)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatitis acute	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.3)	2	(0.7)
Hepatocellular injury	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatorenal syndrome	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	3	(4.1)	2	(2.7)	1	(1.4)	6	(2.8)	3	(4.0)	3	(1.0)
Dizziness	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(1.3)	3	(1.0)
Head discomfort	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(1.3)	3	(1.0)
Multiple sclerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.3)
Seizure	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders	4	(5.5)	1	(1.4)	3	(4.2)	8	(3.7)	4	(5.3)	4	(1.3)
Abnormal dreams	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.3)	2	(0.7)
Adjustment disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.3)
Anxiety	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	3	(1.4)	2	(2.7)	5	(1.7)
Anxiety disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Confusional state	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Daydreaming	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Delirium	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Depression	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
Mental status changes	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

(*) Fuente: Ensayo MOVE-IN: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100044>

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

ECA (6)

Table S5. Incidence of adverse events during treatment and the subsequent 14-day follow-up period (safety population)

Specific AE type, No. (%)	MOV 200 mg N=74		MOV 400 mg N=77		MOV 800 mg N=74		MOV combined N=225		Placebo N=74	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Any AE^a	25	(33.8)	19	(24.7)	29	(39.2)	73	(32.4)	28	(37.8)
Blood and lymphatic system disorders	1	(1.4)	3	(3.9)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)
Cardiac disorders	0	(0.0)	3	(3.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(1.4)
Eye disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.4)	1	(1.4)
Gastrointestinal disorders	4	(5.4)	6	(7.8)	7	(9.5)	17	(7.6)	10	(13.5)
General disorders, administration site conditions	0	(0.0)	3	(0.0)	2	(2.7)	5	(2.2)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	8	(10.8)	3	(3.9)	11	(14.9)	22	(9.8)	8	(10.8)
Injury, poisoning, procedural complications	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.4)	1	(1.4)
Investigations	5	(6.8)	1	(1.3)	4	(5.4)	10	(4.4)	7	(9.5)
Metabolism and nutrition disorders	1	(1.4)	1	(1.3)	3	(4.1)	5	(2.2)	2	(2.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(4.1)	2	(2.6)	1	(1.4)	6	(2.7)	1	(1.4)
Nervous system disorders	3	(4.1)	2	(2.6)	2	(2.7)	7	(3.1)	1	(1.4)
Psychiatric disorders	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(2.7)	4	(1.8)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(2.7)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1	(1.4)	3	(3.9)	1	(1.4)	5	(2.2)	1	(1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
Vascular disorders	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)	3	(1.3)	1	(1.4)
Any serious AE	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(5.4)	8	(3.6)	4	(5.4)
Death^b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Data provided for the safety population, i.e., all randomized participants who received at least 1 dose of study treatment according to actual treatment received.

AE, adverse event. MOV, molnupiravir. N, total number of participants who received ≥1 dose of the study treatment listed in that column. No., number of participants in the treatment group with specific adverse event type for that row.

^aThree participants in the molnupiravir 800 mg group discontinued study intervention due to an adverse event (two cases of Covid-19 pneumonia, one case of hypoesthesia and one case of insomnia).

^bCause of death recorded as Covid-19 pneumonia and mesenteric vessel thrombosis.

(*) Fuente: Ensayo MOVE-OUT <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2100043>

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

Notificación espontánea

- Se han notificado 597 reportes espontáneos (*): mediana de edad 63 años (5-98); 60,8 % en mujeres; 42% notificados por consumidores/pacientes; procedencia mayoritaria Europa (74%) y EE.UU (22%).
- Gravedad: 125 graves (20,9%), de las cuales 16 fueron mortales (2,7%)
- RAM más frecuentemente reportadas: diarrea (98; 16,4%), náuseas (83; 13,9%); mareos (64; 10,7%), rash (59; 9,9%), cefalea (57; 9,5%), vómitos (45; 7,5%); prurito (41; 6,9%), urticaria (36; 6,0%); exposición materna durante el embarazo (22, 3,7%), eritema 18 (3,0%)

Molnupiravir. Evidencia de seguridad.

Notificación espontánea (2)

- **Reacciones mortales**
- Parada cardiaca, pancitopenia, insuficiencia hepática aguda, estado de conciencia alterado, accidente cerebrovascular,
- Falla terapéutica: insuficiencia respiratoria aguda, evolución de la enfermedad, fallo del tratamiento

FV Activa

- La OPS está llevando a cabo una adaptación para la Región del protocolo propuesto por la OMS junto con países interesados para implementar FV activa de la Región
- El objetivo es completar la información de seguridad disponible que se recibe mayoritariamente mediante la notificación espontánea (FV pasiva)
- Medicamentos de interés: molnupiravir (y nirmatrelvir+ritonavir)

Protocolo de FV Activa, OMS

Safety monitoring of molnupiravir for treatment of mild to moderate COVID-19 infection in low and middle-income countries using cohort event monitoring: a WHO study

11 March 2022



Use of this protocol

This is a master protocol, which was approved by the WHO Ethics Review Committee (ERC) on 09.03.2022 (protocol ID: CERC.0155). It will be used by study sites who will submit a protocol to their national ERC. The only country-specific changes that should be made will be those to facilitate translation into the local language, address the specific concerns of the local ERC, and to add the names of the national principal investigators (PIs), members of the local study teams and the identity of the study sites. Amended site-specific protocols developed for implementation in countries based on this WHO master protocol must be approved by the WHO ERC prior to implementation.

Any third party that uses or follows this protocol does so at its sole discretion, and WHO will not have any responsibility or liability of any kind arising from or in connection with any use or following of this protocol by any third parties and/or the conduct of any studies by third parties that use or follow the protocol. Studies conducted by third parties pursuant to the protocol cannot be considered “WHO studies”, and third parties using or following this protocol for their studies will not label, characterize or otherwise represent such studies as being “WHO studies”. All necessary and/or appropriate approval(s) at local and/or national level(s) should be obtained prior to the start of any such study.

Responsible officers

- Noha Iessa (Technical officer, Pharmacovigilance team, focal point, implementation); iessan@who.int;
- Shanthi Pal (Lead for Pharmacovigilance team, WHO-coordination of protocol); pals@who.int;
- Madhav Balakrishnan (Medical Officer, Pharmacovigilance team, data collection tools and solutions); balakrishnanm@who.int;
- Janet Victoria Diaz (Lead Clinical Team for COVID-19 Response, WHO – coordination of protocol); diazj@who.int.

Comunicación, materiales educativos y minimización de riesgos

- En los medicamentos que se prestan al uso ambulatorio (nirmatrelvir+ritonavir, y molnupiravir) existe el riesgo de uso desviado de la indicación (en la prescripción y en el uso)
- Estrategias de comunicación
 - Materiales informativos orientados a profesionales de la salud y pacientes
 - Minimizar el riesgo de exposición en grupos especiales (niños, embarazadas)
 - Estimular el reporte de RAM relacionadas con el tratamiento, facilitar el reporte de los pacientes

Molnupiravir

¡ IMPORTANTE

- No se debe tomar una dosis doble en compensación de las dosis olvidadas.
- El tratamiento debe completarse totalmente aunque la persona sienta mejoría antes de terminarlo.
- Este medicamento no debe ser compartido con otras personas, aun cuando los signos de la enfermedad sean similares.

Día 5	Fecha	
Día 4	Fecha	
Día 3	Fecha	
Día 2	Fecha	
Día 1	Fecha	

¿Qué es el molnupiravir?

- El molnupiravir es un medicamento oral para tratar la enfermedad de COVID-19 leve a moderada en personas de 18 años o más con riesgo de desarrollar la enfermedad grave.

Este medicamento no reemplaza a la vacuna contra la COVID-19 y no previene el contagio del virus SARS-CoV-2.

Molnupiravir requiere receta médica.

¿Cómo se debe tomar la dosis de tratamiento con molnupiravir?

Se deben tomar **800 mg cada 12 horas durante 5 días completos**. Es necesario verificar los miligramos de cada capsula para calcular el número de capsulas de cada toma. Por ejemplo, si la capsula es de 200 mg debe ingerir 4 capsulas por toma. Se recomienda hacer las tomas a la misma hora todos los días y tomarse las capsulas con suficiente agua (con o sin alimentos). El uso de molnupiravir no requiere hospitalización.

¿Se puede utilizar molnupiravir durante el embarazo y la lactancia?

Se recomienda evitar el uso de molnupiravir en mujeres embarazadas y en mujeres que están amamantando.

¿Qué hacer ante el olvido de una toma de molnupiravir?

- Si se olvida una toma:
 - antes de las 10 horas de la hora habitual: tomar la dosis lo antes posible.
 - después de las 10 horas de la hora habitual: descartar la dosis y esperar la hora de la siguiente.

¿Tiene efectos secundarios?

Al igual que todos los medicamentos, molnupiravir puede producir efectos secundarios como diarrea, náuseas, mareo, dolor de cabeza o vómito. Consulte al centro de salud más cercano o a su médico si presenta dificultad para respirar, inflamación de la cara, labios, lengua o cualquier parte del cuerpo, sarpullido severo en la piel, picazón o urticaria.

desarrollo en



MOLNUPIRAVIR

INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Washington, DC, abril del 2022

¿Debe evitarse el embarazo durante y después del uso de molnupiravir?

Durante y un tiempo después de la última dosis de molnupiravir, las mujeres y hombres en edad fértil deben evitar la concepción.

MUJERES

- Deben abstenerse de tener relaciones sexuales o, en su defecto, utilizar métodos anticonceptivos confiables, hasta **3 meses después de recibir la última dosis de molnupiravir**.
- Si tienen relaciones sexuales con un hombre que está en tratamiento con molnupiravir, lo estuvo recientemente, o con un hombre que usó un método anticonceptivo confiable, deben evitar la concepción **3 meses después de que el hombre recibió la última dosis de este medicamento**.

HOMBRES

- Deben abstenerse de tener relaciones sexuales o, en su defecto, utilizar métodos anticonceptivos confiables, **al menos 3 meses después de recibir la última dosis de molnupiravir**.



Conclusiones

- No hay señales de FV claramente identificadas en este momento--> “la ausencia de información sobre un riesgo no significa ausencia de riesgo”
- Existe la necesidad de información de seguridad para completar los datos disponibles de estos nuevos tratamientos. Es importante estimular el reporte y la implementación de FV activa.
- Resultaría aconsejable implementar estrategias de comunicación y minimización de riesgos (p.ej: proporcionar herramientas para el manejo de interacciones con Paxlovid, información para promover el uso en la indicación autorizada, evitar exposición el embarazo, etc.)

¡Muchas gracias por su
atención!

Diego Macías (maciasdie@paho.org)

M^a Teresa Ibarz

M^a José Alfonso

José Luis Castro

Robin Rojas