

Guía para la utilización del medicamento antiviral: Molnupiravir

Adaptado por: Darinelys Figueroa Cosme, MD, MPH

Revisado por: Iris R. Cardona Gerena, MD



Tabla de Contenido

I.	¿Qué es Molnupiravir?.....	3
II.	Autorizacion de Uso de Emergencia y Criterios de Inclusión.....	3
III.	Dosis y Administración.....	4
IV.	Contraindicaciones.....	5
V.	Precauciones y Advertencias.....	5
VI.	Reacciones Adversas.....	6
VII.	Interacciones con Medicamentos.....	7
VIII.	Uso en Poblaciones Específicas.....	8
IX.	Sobredosis.....	9
X.	Descripción.....	9
XI.	Microbiología.....	10
XII.	Toxicología No Clínica.....	10
XIII.	Educacion al paciente.....	10



I. ¿Qué es el MOLNUPIRAVIR?

El medicamento antiviral MOLNUPIRAVIR es un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del virus SARS-CoV-2 por el mecanismo de mutagénesis viral. Este medicamento está indicado para tratar pacientes de 18 años en adelante con un resultado positivo a una prueba viral de SARS-CoV-2 (antígeno o de PCR) que presenten síntomas de leves a moderados y que tenga un alto riesgo de desarrollar enfermedad severa, hospitalización y muerte. Además, es para quienes las alternativas de tratamiento autorizadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) no son accesibles o clínicamente apropiadas. Antes de iniciar el tratamiento con MOLNUPIRAVIR, se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios conocidos y potenciales.

II. Autorización de uso de emergencia (Criterios de Inclusión):

La FDA ha puesto la disposición de MOLNUPIRAVIR con un mecanismo de acceso de emergencia llamado Autorización de uso de emergencia (EUA). La EUA es respaldada por la declaración de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos (Health and Human Service, HHS) partiendo de la premisa de que existen circunstancias para justificar el uso de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19. El tratamiento MOLNUPIRAVIR está autorizado para tratar la enfermedad leve a moderada por COVID-19 en adultos de 18 años en adelante con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progreso a enfermedad severa, incluyendo hospitalización y muerte. Además, es para quienes las alternativas de tratamiento autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente apropiadas.

Al emitir una EUA en virtud de la emergencia de salud pública por el COVID-19, la FDA ha determinado, entre otras cosas, que en función de la cantidad total de evidencia científica disponible, incluidos datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si está disponible, es razonable creer que el producto puede ser eficaz para el diagnóstico, tratamiento, o prevención de la enfermedad por COVID-19, o alguna afección grave o potencialmente mortal causada por el COVID-19; que los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usan para diagnosticar, tratar, o prevenir dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales de dicho producto; y que no hay un nivel adecuado, aprobado, y alternativas disponibles.

Limitación De Autorización De Uso:

- MOLNUPIRAVIR no está autorizado:
 - Para utilizarse en pacientes menores a 18 años.
 - Para utilizarse en pacientes que requieran hospitalización por COVID-19 pues no se ha demostrado un beneficio significativo en sujetos que comienzan el tratamiento luego de ser hospitalizados.
 - Para profilaxis preexposición o post- exposición de COVID-19.
 - Para uso prolongado, es decir, un tiempo mayor a 5 días consecutivos.



Oficina del Principal Oficial Medico

- MOLNUIRAVIR solo puede ser recetado a pacientes evaluados por médicos y otro personal clínico autorizado por la ley del estado a prescribir drogas terapéuticas de la clase a la que pertenece MOLNUIRAVIR.
- MOLNUIRAVIR está autorizado solo durante la duración de la declaración y mientras existan las circunstancias que justifiquen la autorización de uso de emergencia bajo la sección 564 (b)(1) del acta, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización sea terminada o revocada antes de tiempo.

Justificación de uso de emergencia de medicamentos durante la Pandemia de COVID-19

Debido al brote de COVID-19, causado por el SARS-CoV-2, el Secretario de Servicios de Salud ha declarado que:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada a COVID-19
- Existen circunstancias que justifican la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la Pandemia de COVID-19 (Declarada en marzo 27 de 2020).

El EUA es una autorización de uso de emergencia de un producto sin aprobar o el uso no aprobado de un producto aprobado (Ej. Medicamento, producto biológico o equipo) en Estados Unidos bajo ciertas circunstancias incluyendo, pero no limitado a cuando el Secretario de Servicios de Salud declara que es una emergencia de salud pública que afecta la seguridad o salud nacional de los ciudadanos en Estados Unidos y que envuelve agentes, enfermedad o condición que puede ser atribuible a tal agente o agentes.

Los criterios para aprobar un EUA incluyen:

- El agente biológico puede causar varias enfermedades o condiciones peligrosas para la vida;
- Basado en la totalidad de evidencia científica (incluyendo data de estudios clínicos bien controlados o adecuados), es razonable creer que:
 - El producto puede ser efectivo al diagnosticar, tratar o prevenir las enfermedades peligrosas o serias
 - Los beneficios conocidos y potenciales del producto supera los riesgos conocidos y potenciales del producto al considerar el material del agente biológico.
 - No hay una alternativa adecuada y aprobada disponible del producto para el diagnóstico, prevención o para tratar la condición o enfermedad.

III. Dosis y Administración

El curso de tratamiento antiviral de MOLNUIRAVIR consiste en 800 mg (4 cápsulas de 200mg) tomadas oralmente cada 12 horas por 5 días, con o sin comida.

Ajuste de dosis para poblaciones específicas

- No se recomiendan ajustes de dosis basados en afecciones renales o hepáticas, ni en pacientes geriátricos.



Administración del medicamento

- El tratamiento se debe iniciar lo más cercano posible al diagnóstico de COVID-19 y dentro de los primeros 5 días del comienzo de síntomas.
- Administrar oralmente con o sin comida.
- Se debe completar el curso de tratamiento, así como continuar el periodo de aislamiento establecido por las agencias de salud pública.
- Si un paciente pierde una dosis dentro de las primeras 10 horas en las que usualmente la toma, deberá recibirla lo más pronto posible y volver al régimen de dosificación normal. Si el paciente pierde una dosis por más de 10 horas, el paciente no debe tomar la dosis perdida y debe continuar con la próxima dosis de su régimen de tratamiento.
 - No se recomienda duplicar la dosis para compensar la dosis perdida.

Almacenaje del producto

- Se deben almacenar las capsulas de MOLNUPIRAVIR de 20° a 25° C (68° a 77°F), a un máximo de entre 15° a 30°C (59° a 86°F).

IV. Contraindicaciones

- Basado en la limitada información disponible no se han identificado contraindicaciones para el uso de emergencia de este medicamento.

V. Precauciones y advertencias

La información clínica sobre la utilización de MOLNUPIRAVIR es limitada. Tras el uso del medicamento, podrían ocurrir efectos adversos serios e inesperados que no se hayan reportado antes.

Toxicidad Fetal

Basado en estudios de reproducción en animales, MOLNUPIRAVIR podría causar daño fetal cuando se administra a pacientes embarazadas. Sin embargo, no hay información sobre el uso del medicamento en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de defectos mayores de nacimiento, abortos o efectos adversos a la madre o al feto. Por lo tanto, no se recomienda el uso de MOLNUPIRAVIR durante el embarazo.

Al considerar el uso de MOLNUPIRAVIR en una mujer embarazada, el proveedor de atención médica debe comunicar los beneficios y los riesgos conocidos y potenciales de usar MOLNUPIRAVIR durante el embarazo. El MOLNUPIRAVIR está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para ese paciente individual. Si se toma la decisión de usar el medicamento durante el embarazo, el proveedor de atención médica debe documentar que los beneficios y los riesgos conocidos y potenciales de usar MOLNUPIRAVIR durante el embarazo fueron comunicados a la persona embarazada.

Además, se debe informar a las mujeres en edades reproductivas sobre los riesgos potenciales para el feto al utilizar el medicamento. Se debe orientar al paciente a utilizar algún método



Oficina del Principal Oficial Medico

anticonceptivo eficaz de forma correcta y sistemática, según corresponda, durante el tratamiento con MOLNUPIRAVIR y durante 4 días después de la dosis final.

Antes de iniciar el tratamiento con MOLNUPIRAVIR, se debe evaluar si las pacientes en edad reproductiva están embarazadas o no, si esta clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de gestación en pacientes que se han sometido a procedimientos de esterilización permanente, que actualmente utilizan un sistema intrauterino, un implante anticonceptivo o en las que no es posible el embarazo. En todas las demás pacientes, se recomienda evaluar si la paciente está embarazada basándose en el primer día del último periodo menstrual (si tiene ciclos menstruales regulares), si utiliza correctamente métodos contraceptivos o si ha tenido una prueba de embarazo negativa recientemente. Se recomienda que se realice una prueba de embarazo en pacientes con ciclos menstruales irregulares, que no están seguras del primer día de su último período menstrual o no está usando un método anticonceptivo confiable.

Toxicidad a Huesos y Cartílagos

MOLNUPIRAVIR no está autorizado para el uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el desarrollo de huesos y cartílagos en el cuerpo. Estudios en animales registraron toxicidad en huesos y cartílagos tras la administración repetida del medicamento en ratas. Además, la seguridad y la eficacia en niños no ha sido establecida.

VI. Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más comunes que fueron registradas en el estudio clínico (MOVE-OUT) que dio paso a la autorización de emergencia de MOLNUPIRAVIR fueron diarrea (2%), náusea (1%) y mareos (1%). El estudio incluyó 1,411 sujetos no hospitalizados diagnosticados con COVID-19 en los que 710 recibieron el medicamento, mientras el restante 101 participó del grupo placebo. Los efectos adversos serios ocurrieron en el 7% de los participantes en el grupo experimental y en el 10% del grupo de placebo, la mayoría relacionados a la enfermedad del COVID-19. Eventos adversos que resultaron en la muerte de participantes ocurrieron en 2 (<1%) sujetos que recibieron MOLNUPIRAVIR y 12 (2%) de los sujetos que recibieron el placebo.

Anomalías de laboratorio

Se detectaron anomalías de laboratorio en una tasa menor al 2% y en dos renglones principales descritos a continuación.

- Parámetros químicos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa)
- Parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas y leucocitos)

Reporte de Efectos Adversos y Errores de Medicación

El proveedor de salud que prescriba la medicación tiene la obligación de reportar todos los efectos adversos y errores de medicación potenciales relacionados con MOLNUPIRAVIR en un periodo de 7 días utilizando la forma 3500 de la FDA. La FDA recomienda que esos reportes se realicen utilizando la forma 3500 y que incluya lo siguiente:



Oficina del Principal Oficial Medico

- Demografía del paciente y características de base (Identificación de paciente, edad, fecha de nacimiento, género, peso, etnicidad y raza).
- Una declaración de que MOLNUPIRAVIR es usado para el COVID-19 bajo la autorización de uso de emergencia (EUA) describiendo el evento, problema o uso de producto/ error de medicación.
- Información de los efectos adversos o error de medicación (ej.: signos y síntomas, datos de laboratorios/análisis, complicaciones, tiempo de inicio de la medicación con relación a la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de que el evento mejoró o desapareció después de detener o reducir la dosis, evidencia de que el evento reapareció luego de la reintroducción del tratamiento, resultados clínicos.)
- Condiciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información acerca del producto (ej: dosis, ruta de administración, NDC #)

Enviar los reportes de eventos adversos y errores de medicación usando Forma 3500 a FDA MEDWATCH usando uno de los siguientes métodos:

- Completar y enviar el reporte en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Completar y enviar la Forma FDA 3500 con postal pagada (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y enviarla a:
 - MedWatch, 5600 Fishers Lane. Rockville, MD 20852-9787
 - Fax a 1-800-FDA-0178
 - Llame a 1-800-1088 para solicitar una forma

Reporte los efectos adversos:

- Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA
- Fax: 215-616-5677
- E-mail: dpoc.usa@msd.com

Profesionales de la salud tienen la responsabilidad mandataria a responder a cualquier pedido de información del FDA referente a reacciones adversas y errores de medicación asociadas a MOLNUPIRAVIR.

Reacciones adversas severas están definidas como:

- Eventos adversos severos o muerte;
- Una intervención sea médica o quirúrgica para prevenir muerte, hospitalización, evento que amenaza la vida, deshabilitad, o anomalía congénita;
- Hospitalización existente o que puedan prolongarse.
- Anomalía congénita/ anomalía congénita al nacer.

VII. Interacciones con Medicamentos

No se han identificado interacciones entre medicamentos según la información que se obtuvo en el ensayo clínico que apoyó la EUA. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar la



Oficina del Principal Oficial Medico

interacción entre drogas de MOLNUPIRAVIR con medicamentos concomitantes, incluidos otros tratamientos para COVID-19 leve a moderado.

VIII. Uso en poblaciones específicas

Mujeres Embarazadas

Basado en modelos animales el MOLNUPIRAVIR puede causar daño fetal cuando es administrado durante el embarazo. No existen estudios en humanos para evaluar el riesgo de defectos de nacimiento, abortos o efectos adversos para la madre y/o el feto tras exposición al medicamento durante el embarazo. En el estudio de reproducción animal, la administración oral de MOLNUPIRAVIR a ratas preñadas resultó en letalidad embriofetal y teratogenicidad.

Al considerar el uso de MOLNUPIRAVIR en una mujer embarazada, el proveedor de atención médica debe comunicar los beneficios y los riesgos conocidos y potenciales de usar MOLNUPIRAVIR durante el embarazo. El MOLNUPIRAVIR está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para ese paciente individual. Si se toma la decisión de usar el medicamento durante el embarazo, el proveedor de atención médica debe documentar que los beneficios y los riesgos conocidos y potenciales de usar MOLNUPIRAVIR durante el embarazo fueron comunicados a la persona embarazada.

Existe un programa de vigilancia para embarazadas que monitorea los efectos del medicamento en madres gestantes. El proveedor de atención médica debe documentar que la persona embarazada se le orientó sobre el programa de vigilancia de embarazo de Merck Sharp & Dohme al 1-877-888-4231 o al enlace del proyecto (pregnancyreporting.msd.com). Si la persona embarazada acepta participar en el programa de vigilancia del embarazo y permite que el proveedor de atención médica divulgue información específica de la paciente a Merck Sharp & Dohme, el proveedor debe proporcionar el nombre de la paciente y la información de contacto a Merck Sharp & Dohme.

Madres Lactantes

No hay datos sobre la presencia de MOLNUPIRAVIR o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, se detectó NHC en el plasma de crías de ratas lactantes a las que se les administró MOLNUPIRAVIR. Se desconoce si MOLNUPIRAVIR tiene algún efecto sobre el bebé lactante o sobre la producción de leche.

En base al potencial de que surjan reacciones adversas en el lactante tras la exposición materna al antiviral, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con MOLNUPIRAVIR y durante al menos 4 días después de la dosis final. Una persona que amamanta puede considerar interrumpir la lactancia, así como extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y el periodo de 4 días tras la última dosis.

Mujeres y Hombres en Edades Reproductivas

- **Pruebas de embarazo**
 - Antes de iniciar el tratamiento con MOLNUPIRAVIR se recomienda evaluar si el individuo en edades reproductivas está en estado de gestación.



Oficina del Principal Oficial Medico

- Contracepción
 - En mujeres, se recomienda la utilización de un método contraceptivo eficiente y consistente durante la duración del tratamiento y los 4 días posteriores a la última dosis.
 - En hombres, aunque el riesgo es bajo, no se ha estudiado cómo el medicamento puede afectar la descendencia de los varones tratados. Es por lo que se recomienda el uso de contraceptivos confiables por al menos 3 meses después de la última dosis.

Uso Pediátrico

MOLNUIPIRAVIR no está autorizado para pacientes menores a 18 años. En estudios toxicológicos conducidos en ratas se observó toxicidad a componentes del sistema musculoesquelético tales como los huesos y cartílagos. La seguridad del medicamento no se ha establecido en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

En el estudio clínico MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y la tolerabilidad entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes que fueron tratados con MOLNUIPIRAVIR. No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la concentración del componente activo. Aunque no se han realizado estudios en pacientes con un $GFR < 30$ (insuficiencia renal severa) no se espera que la utilización del medicamento tenga un efecto significativo en las concentraciones del componente activo.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que la eliminación hepática no es una vía principal de eliminación para el metabolito, por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición al mismo.

IX. Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis con MOLNUIPIRAVIR en humanos. El tratamiento de la sobredosis con MOLNUIPIRAVIR debe consistir en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo del estado clínico del paciente.

X. Descripción sobre el mecanismo de acción

El MOLNUIPIRAVIR es un análogo de nucleósido que inhibe la replicación del SARS-CoV-2. Actúa como una pro-droga con actividad antiviral. Se metaboliza al análogo del nucleósido citidina (NHC) y una vez en la célula, el NHC es fosforilado a la forma farmacológicamente activa (NHC-TP). El producto fosforilado se asocia al ARN del SARS-CoV-2 mediante la acción de la polimerasa viral. Esto resulta en la acumulación de errores en el genoma viral y provoca que se detenga e inhiba la replicación del virus. Este mecanismo de acción se le conoce como mutagénesis viral.



XI. Microbiología

Actividad Antiviral

El NHC, metabolito análogo de nucleósido de MOLNUPIRAVIR, se encontró activo en ensayos de cultivo celular contra el SARS-CoV-2 con concentraciones efectivas al 50% (valores de EC50) que oscilan entre 0,67 y 2,66 μM en las células A-549 y de 0,32 a 2,03 μM en las células Vero E6.

El NHC tuvo una actividad similar contra las variantes del SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) y Delta (B.1.617.2) con valores de CE50 de 1,59, 1,77 y 1,32 y 1,68 μM , respectivamente. El NHC tuvo actividad antiviral no antagonista con remdesivir contra el SARS-CoV-2 en cultivo celular.

XII. Toxicología no Clínica

Carcinogénesis

Actualmente, se desarrolla en ratones un estudio para determinar el potencial carcinogénico del medicamento.

Mutagénesis

Basado en la totalidad de los datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento (5 días) el MOLNUPIRAVIR representa un riesgo bajo de genotoxicidad.

Deterioro de la fertilidad

No se observaron efectos en la fertilidad, el comportamiento de apareamiento o el desarrollo del embrión cuando se administró el medicamento a ratas hembras y machos.

XIII. Educación al paciente

Se debe orientar al paciente sobre los riesgos de toxicidad fetal, riesgo de toxicidad a los huesos y cartílagos, el programa de monitoreo durante el embarazo y la lactancia.

Instrucciones de Administración

Informe a los pacientes que pueden tomar MOLNUPIRAVIR con o sin alimentos. Aconseje a los pacientes a tomar las cápsulas del medicamento enteras y a no abrir, romper, ni triturar el producto. Indique a los pacientes que si olvidan una dosis de MOLNUPIRAVIR y es dentro de las 10 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar el régimen de dosificación normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente. Nunca debe duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.