



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**
**HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES**

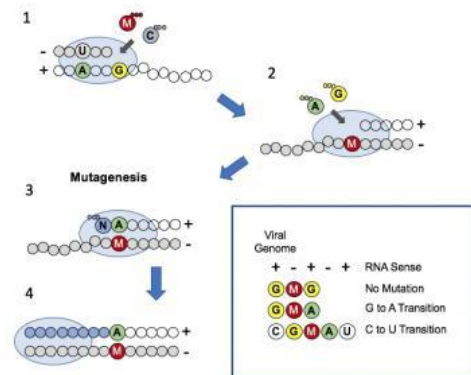
14 Φεβρουαρίου 2022

**Χρηστικές πληροφορίες της Μολνουπιραβίρης (Lagevrio®) για τους
Ιατρούς που συνταγογραφούν**

Επιμέλεια σύνταξης: Δημήτρης Μπασούλης, Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ
Νικόλαος Β. Σύψας, Καθηγητής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

1. Πώς δρα η Μολνουπιραβίρη

Η Μολνουπιραβίρη είναι προφάρμακο που μεταβολίζεται στον οργανισμό σε NH₄-υδροξυκυτιδίνη, ένα νουκλεοτιδικό ανάλογο που έχει δύο ταυτομερείς μορφές, μια που ομοιάζει με την κυτιδίνη και μια που ομοιάζει με την ουριδίνη. Έχει την ιδιότητα να ενσωματώνεται από την RNA πολυμεράση του SARS-COV-2 στα παραγόμενα RNA μόρια. Κατά την αντιγραφή του RNA από την ιική RNA πολυμεράση επειδή δεν μπορεί να ξεχωρίσει τις δύο μορφές, τελικά αθροίζονται πολλαπλές μεταλλάξεις στο παραγόμενο RNA μόριο με τελικό αποτέλεσμα μη λειτουργικά ιικά σωματίδια.



2. Πως τεκμηριώνεται το όφελος από την χορήγηση Μολνουπιραβίρης;

Η Μολνουπιραβίρη χορηγήθηκε στην μελέτη MOVE-OUT (N Engl J Med 2022; 386:509-520) σε ασθενείς που δεν χρειάζονταν νοσηλεία για COVID-19 λοίμωξη. Στη μελέτη συμμετείχαν 1433 άτομα με 1:1 τυφλή τυχαιοποίηση. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν συμπτωματολογία ενάρξεως <5 ημερών και ήταν ανεμβολίαστοι με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο. Στις 29 ημέρες παρακολούθησης, τα άτομα που έλαβαν Μολνουπιραβίρη είχαν 31% μικρότερο κίνδυνο για θάνατο ή νοσηλεία αποδιδόμενα στην COVID-19 λοίμωξη.

Στην μελέτη MOVE-IN [NEJM 2021; 1 (2)], δοκιμάστηκε η χορήγηση Μολνουπιραβίρης σε 304 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη, σε τυχαιοποίηση 3:1. Δεν κατεδείχθη όφελος

επιβίωσης στις 29 ημέρες ούτε μικρότερη διάρκεια νοσηλείας για τους ασθενείς που έλαβαν Μολνουπιραβίρη. Επομένως το φάρμακο δεν χορηγείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Με βάση τις μελέτες αυτές ο EMA έχει δώσει προσωρινή άδεια χρήσης σε μη-νοσηλευόμενους ασθενείς, στα κράτη μέλη σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 5(3), και ταυτόχρονα βρίσκεται σε διαδικασία εξέτασης της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

3. Σε ποιους ασθενείς απευθύνεται η Μολνουπιραβίρη;

Η Μολνουπιραβίρη απευθύνεται για χρήση μόνο από ασθενείς που δεν νοσηλεύονται για COVID-19 λοίμωξη, δηλαδή ασθενείς που δεν χρήζουν οξυγονοθεραπείας ΚΑΙ έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση, όπως φαίνονται στην παρακάτω λίστα.

- Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
- Υποψήφιοι για μεταμόσχευση
- Άτομα σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Νεοπλάσματα συμπαγών οργάνων υπό θεραπεία
- Αιματολογικές κακοήθειες υπό θεραπεία το τελευταίο έτος
- Πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες
- HIV με CD4 <200 κύτταρα/μL
- Σακχαρώδης διαβήτης υπό θεραπεία
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA ≥2)
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Αρτηριακή υπέρταση
- Χρόνια ηπατική νόσος
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- Κυστική ίνωση
- Θαλασσαιμία
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Επί επιδημικών εξάρσεων σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων

Η ηλικία >65 ετών, το αυξημένο BMI >35 και η παρουσία χρόνια αποφρακτικής πνευμονοπάθειας υπό οξυγονοθεραπεία, δεν αποτελούν κριτήρια από μόνα τους, αλλά δρουν συνεπικουρικά για να δοθεί έγκριση για τον ασθενή. Ο μη-εμβολιασμός αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο.

Σημειώνεται ότι η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός αποτελούν ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ χορήγησης της αγωγής, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα και ως εκ τούτου δεν έχει εγκριθεί το φάρμακο για ανηλίκους <18 ετών.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

HELLENIC SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES

4. Ποιες είναι οι άλλες διαθέσιμες επιλογές για πρώτη θεραπεία σε εξωτερικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου αυτή τη στιγμή (14/2/2022) στην Ελλάδα;

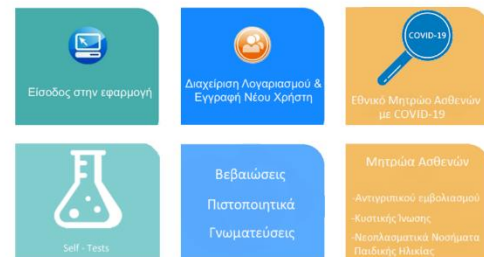
Μια άλλη διαθέσιμη επιλογή για μη-νοσηλεύομενους ασθενείς με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο και εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, αναλόγως της διαθεσιμότητας κλινών στο ΕΣΥ, είναι η 3ήμερη ενδοφλέβια χορήγηση ρεμδεσιβίρης (Veklury®) είτε με ημερήσιες νοσηλείες είτε με 3ημερη παραμονή στο νοσοκομείο (βλέπε οδηγίες στον ιστότοπο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων www.loimoxeis.gr). Αυτήν την στιγμή (14/2/2022) δεν υπάρχουν διαθέσιμα σκευάσματα μονοκλωνικών αντισωμάτων κατάλληλα για την μετάλλαξη Όμικρον. Έχει λάβει έγκριση αλλά δεν είναι διαθέσιμο στη χώρα μας το sotrovimab ενώ αναμένεται να εγκριθεί και το tixagevimab/cilgavimab από τον EMA μέχρι το καλοκαίρι. Αναμένεται να έρθει την άνοιξη στην Ελλάδα και το φάρμακο νιρματελβίρη / ριτοναβίρη (Paxlovid®) με αποτελεσματικότητα 90% στην πρόληψη νοσηλείας. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον συνδυασμό των φαρμάκων αυτών μεταξύ τους και με τη Μολνουπιραβίρη.

5. Ποια είναι η διαδικασία συνταγογράφησης;

Στην σελίδα της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης επιλέγετε το κουμπί «Βεβαιώσεις – Πιστοποιητικά – Γνωματεύσεις».



Καλωσορίσατε στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση



Στην επόμενη σελίδα, πατάτε το κουμπί «Αίτηση για χορήγηση αντικών χαπιών σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη». Κάνετε εισαγωγή με τους κωδικούς σας για ηλεκτρονική συνταγογράφηση. Εκτός από το ΑΜΚΑ του ασθενούς χρειάζεται να συμπληρώσετε έναν τηλεφωνικό αριθμό ή/και email ώστε να επικοινωνήσει ο ΕΟΠΠΥ με τον ασθενή για την παράδοση του φαρμάκου. Επειδή η Μολνουπιραβίρη δεν έχει λάβει επίσημα έγκριση από τον ΕΜΑ ακόμα, χρειάζεται η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για την χορήγηση της αγωγής. Ο ΕΟΠΠΥ στην συνέχεια θα επικοινωνήσει με τον ασθενή για να παραδώσει με courier την αγωγή στο σπίτι του ασθενούς.

Σε περίπτωση που χρειάζεται μπορεί να επικοινωνήσει ο γιατρός ή ο ασθενής με την επιτροπή του υπουργείου στο email: antiikacovid19@moh.gov.gr

6. Πως χορηγείται η Μολνουπιραβίρη;

Χορηγείται σε δόση 800mg, δηλαδή 4 κάψουλες των 200mg, δύο φορές την ημέρα, (συνολικά 8 κάψουλες ημερησίως) με ή χωρίς το φαγητό, για 5 ημέρες. Οι κάψουλες ΔΕΝ πρέπει να ανοίγονται καθώς επηρεάζει την απορρόφηση του φαρμάκου. Το κουτί περιέχει 40 κάψουλες, που φτάνουν για ακριβώς 5 ημέρες.

7. Υπάρχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες;

Από τις μελέτες αδειοδότησης του φαρμάκου, οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν διάρροεις (2.3%) και βακτηριακή πνευμονία (2%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 6.9% των ασθενών που έλαβαν Μολνουπιραβίρη, ενώ 1.4% των συμμετεχόντων διέκοψαν την αγωγή λόγω παρενεργειών. Τέλος, 2 συμμετέχοντες (0.3%) στο σκέλος της Μολνουπιραβίρης στη μελέτη είχαν θανατηφόρες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, που όμως δεν αποδόθηκαν στη Μολνουπιραβίρη ενώ στο σκέλος του placebo 1.7%. Στην κλινική πράξη η συχνότερη παρενέργεια που παρατηρείται είναι οι διάρροεις.

Επειδή η Μολνουπιραβίρη ενδέχεται να σχετίζεται με τοξικότητα σε αναπτυσσόμενα οστά και χόνδρους, δεν έχει μελετηθεί σε ανηλίκους < 18 ετών και δεν διαθέτει έγκριση για τον πληθυσμό αυτό.

Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να αναφέρεται στον ΕΟΦ με την χρήση ηλεκτρονικής κίτρινης κάρτας στο site <https://www.kitrinikarta.gr/>



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

**HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES**

8. Υπάρχουν ειδικές οδηγίες για εγκυμονούσες και θηλάζουσες;

Η Μολνουπιραβίρη είναι φάρμακο μεταλλαξιγόνο για τον ιό. Δεν υπάρχουν δεδομένα για μεταλλάξεις σε ανθρώπους, αλλά υπάρχουν δεδομένα για μεταλλάξεις σε κυτταρικές σειρές θηλαστικών *in vitro*. Υπάρχουν επίσης μελέτες σε εγκυμονούντα ζώα που κατέληξαν σε βλάβες για το κύημα. Το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε εγκύους και θηλάζουσες και δεν συστήνεται για χορήγηση στον πληθυσμό αυτό. Επιπλέον συστήνεται αποφυγή εγκυμοσύνης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία και για 4 ημέρες μετά το πέρας της θεραπείας. Για άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία προτείνεται αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη θεραπεία και για 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας. Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της Μολνουπιραβίρης στην αναπαραγωγική ικανότητα.

9. Υπάρχουν σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις;

Δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, αλλά βάσει του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου και του μεταβολισμού του, δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Η Μολνουπιραβίρη δεν επηρεάζει, δεν επηρεάζεται και δεν υποκαθιστά τον εμβολιασμό.

10. Ενδέχεται η αγωγή να με επηρεάσει σε καθημερινές δραστηριότητες;

Κατά την αγωγή με Μολνουπιραβίρη πρέπει να τηρούνται όλα τα μέτρα καραντίνας ως περιγράφονται στην ιστοσελίδα του ΕΟΔΥ.

Σε ένα ποσοστό 1% αναφέρεται ζάλη σαν ανεπιθύμητη ενέργεια. Συνεπώς, μπορεί να επηρεαστεί η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

Δεν συστήνεται αποφυγή συγκεκριμένων τροφών ή αλκοολ κατά την λήψη της αγωγής, αλλά επισημαίνεται ότι οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να επιδεινώνονται με συγκεκριμένες τροφές ή αλκοολ. Συστήνεται η αποφυγή αυτών αν παρατηρηθεί επιδείνωση. Ανεξαρτήτως λήψης της αγωγής συστήνεται καλή ενυδάτωση και διατροφή και ξεκούραση για τους νοσούντες από COVID-19 λοίμωξη.