



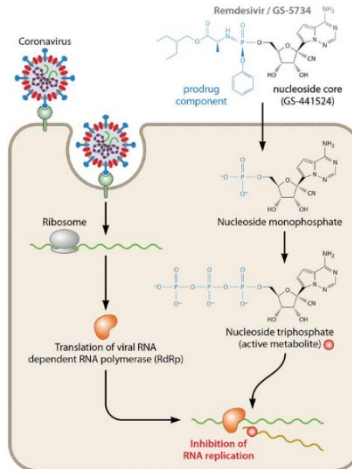
25 Φεβρουαρίου 2024

Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για τη συνταγογράφηση της ρεμδεσιβίρης (Veklury®)

Επιμέλεια: Δημήτρης Μπασούλης, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, ΓΝΑ Λαϊκό
Κωσταντίνος Θωμάς, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, ΠΓΝ Αττικό
Νικόλαος Β. Σύψας, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό

1. Πώς δρα η ρεμδεσιβίρη;

Η ρεμδεσιβίρη (RDV) είναι προφάρμακο ανάλογο της αδενοσίνης και δρα αναστέλλοντας την RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση του SARS-CoV-2, ένα ένζυμο του ιού που χαρακτηρίζεται από μεγάλη εξελικτική σταθερότητα. Η ρεμδεσιβίρη υπόκειται σε ενδοκυττάρια μετατροπή μέσω υδρόλυσης στο φαρμακολογικά ενεργό τριφωσφορικό νουκλεοσίδιο (RDV-TP), το οποίο μέσω της αναστολής της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης οδηγεί στον πρώιμο τερματισμό της μεταγραφής του ιικού RNA (Εικόνα 1). Εμφανίζει ευρύ φάσμα αντικής δραστηριότητας in vitro, έναντι διάφορων κατηγοριών φιλοϊών (Ebola, Marburg) και κορωνοϊών (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2). Λόγω της υψηλής εκλεκτικότητας για το ένζυμο-στόχο, θεωρείται πολύ χαμηλή η πιθανότητα για δράση ή τοξικότητα εκτός στόχου (off-target effects). Η ρεμδεσιβίρη μεταβολίζεται από το ήπαρ κυρίως μέσω ενζύμων που δεν ανήκουν στο κυτόχρωμα, με το τελευταίο (CYP3A) να συμμετέχει κατά 10% στον μεταβολισμό του φαρμάκου. Οι μεταβολίτες της ρεμδεσιβίρης αποβάλλονται μέσω των ούρων. Δεν έχει διαπιστωθεί κλινικά σημαντική εμφάνιση αντοχής του αρχικού στελέχους ή των παραλλαγών του SARS-CoV-2 στη ρεμδεσιβίρη.



Εικόνα 1: Ενδοκυττάρια ενεργοποίηση της ρεμδεσιβίρης και αναστολή του ενδοκυττάριου πολλαπλασιασμού (Malin et al, Clin Microbiol Rev 2021, DOI: 10.1128/cmr.00162-20)

2. Πως τεκμηριώνεται το όφελος από την χορήγηση ρεμδεσιβίρης;

Όσο αφορά τους νοσηλευόμενους ασθενείς, η πρώτη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ACTT-1 (Beigel et al, NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007764) συνέκρινε τη ρεμδεσιβίρη με εικονικό φάρμακο σε 1.062 ασθενείς με COVID-19 και κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού. Η διάρκεια θεραπείας ήταν 10 ημέρες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την ανάρρωση (εξιτήριο ή παραμονή στο νοσοκομείο αποκλειστικά για λόγους πρόληψης της μετάδοσης). Όσο αφορά τα αποτελέσματα, η ρεμδεσιβίρη βρέθηκε να σχετίζεται με βραχύτερο χρόνο έως την ανάρρωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (10 vs 15 ημέρες), με το όφελος να αφορά κυρίως ασθενείς με ανάγκη για χαμηλή ροή οξυγόνου (NIAID-ordinal scale=5) και όσους είχαν διάρκεια συμπτωμάτων έως 10 ημέρες. Όσο αφορά τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, η ρεμδεσιβίρη σχετίστηκε με χαμηλότερη θνητότητα στις 14 και 29 ημέρες στην υποομάδα των ασθενών με NIAID-OS=5 (HR=0.28 και 0.30, αντίστοιχα). Σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης ασθενών με σοβαρή COVID-19 χωρίς ανάγκη για μηχανικό αερισμό (Goldman et al, NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2015301), συγκρίθηκε 5ημερο με 10ημερο σχήμα ρεμδεσιβίρης με το βραχύ σχήμα να μη διαφέρει όσο αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα. Πιθανή εξαίρεση αποτελούσαν οι ασθενείς που έχρηζαν μηχανικού αερισμού την 5^η ημέρα από την τυχαιοποίηση, στους οποίους φάνηκε ότι η παράταση της χορήγησης ρεμδεσιβίρης για 10 ημέρες σχετίστηκε με χαμηλότερη θνητότητα. Post hoc αναλύσεις των βασικών κλινικών



μελετών (Fintzi et al, Clin Infect Dis 2022, 10.1093/cid/ciab712 και Paules et al, Clin Infect Dis 2022, 10.1093/cid/ciab695) έδειξαν όφελος με τη χορήγηση της ρεμδεσιβίρης στην πρόληψη της εξέλιξης της νόσου (ανάγκη για υψηλή ροή οξυγόνου ή μηχανικό αερισμό). Όσο αφορά τη θνητότητα, ακόλουθες μεγάλες μελέτες παρατήρησης (Mozzafari et al, Clin Infect Dis 2021) και μετα-αναλύσεις (Lee et al, Clin Microbiol Infect 2022, 10.1016/j.cmi.2022.04.018) έδειξαν ελάττωση της θνητότητας στους ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη κατά περίπου 10-15%, σε ασθενείς που είχαν ανάγκη χαμηλής ή υψηλής ροής οξυγόνου, ενώ ανάλογα ελάττωση της θνητότητας έχουν δημοσιευθεί και για τις παραλλαγές Δέλτα και Όμικρον του ιού (Mozzafari et al, OFID 2023, 10.1093/ofid/ofad482), αλλά και για ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (Mozzafari et al, Clin Infect Dis 2023, 10.1093/cid/ciad460).

Όσο αφορά τους μη νοσηλευόμενους ασθενείς, η ρεμδεσιβίρη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή PINETREE, όπου εντάχθηκαν μη εμβολιασμένοι ασθενείς με πρώιμη (<7 ημέρες), ήπια COVID-19 και παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση (Gottlieb et al, NEJM 2022, 10.1056/NEJMoa2116846). Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 3 δόσεις ρεμδεσιβίρης ή εικονικού φαρμάκου και το καταληκτικό σημείο ήταν σχετιζόμενη με COVID-19 νοσηλεία ή ο θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο. Η ρεμδεσιβίρη βρέθηκε να μειώνει τον κίνδυνο κατά 87% (0.7% vs 5.3%), εύρημα που παρατηρήθηκε και στην ανάλυση κατά υποομάδες. Ανάλογα ευρήματα για την πρόληψη της εξέλιξης της πρώιμης νόσου έχουν δημοσιευθεί σε μικρές μελέτες παρατήρησης που περιλάμβαναν ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (Rajme-López et al, OFID 2022, 10.1093/ofid/ofac502 και Solera et al, Am J Transplant 2023, 10.1111/ajt.17199).

3. Σε ποιους ασθενείς απευθύνεται η ρεμδεσιβίρη;

Η ρεμδεσιβίρη ενδείκνυται για τη θεραπεία της COVID-19 σε:

- **ενήλικες και παιδιατρικούς** ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και βάρους τουλάχιστον 3 kg) με πνευμονία που χρήζουν χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου (οξυγόνου χαμηλής ή υψηλής ροής ή άλλου μη επεμβατικού αερισμού κατά την έναρξη της θεραπείας). Η διάρκεια θεραπείας είναι τουλάχιστον 5 και όχι περισσότερο από 10 ημέρες. Οι ασθενείς που χρήζουν χορήγησης υψηλής ροής οξυγόνου (ρινική κάνουλα υψηλής ροής ή μη επεμβατικός αερισμός) που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χορήγηση ρεμδεσιβίρης είναι οι ανοσοκατασταλμένοι, όσοι έχουν συνεχιζόμενο ιικό πολλαπλασιασμό (π.χ. χαμηλή τιμή Ct στην RT-PCR ή θετικό ταχύ αντιγονικό τεστ) ή όσοι έχουν ≤10 ημέρες διάρκεια συμπτωμάτων. Ασθενείς που έχουν ξεκινήσει τη θεραπεία πριν



την εξέλιξη της νόσου και την ανάγκη μηχανικού αερισμού ή ECMO, συστήνεται να συμπληρώσουν την προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας.

- **ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς** (βάρους τουλάχιστον 40 kg) που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19. Η διάρκεια θεραπείας με ρεμδεσιβίρη είναι 3 ημέρες και η έναρξη της χορήγησης πρέπει να γίνεται το αργότερο εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή COVID-19 περιλαμβάνουν με σειρά προτεραιότητας:

Ομάδα 1: Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς που δεν αναμένεται να επάγουν ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 ή προηγηθείσα λοίμωξη COVID-19, ανεξάρτητα από την εμβολιαστική τους κατάσταση (Παράρτημα 1), ή μη εμβολιασμένα άτομα με τον υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση, όπως όλοι οι ασθενείς ≥ 75 ετών ή ασθενείς ≥ 65 ετών με επιπλέον παράγοντες κινδύνου (Παράρτημα 2).

Ομάδα 2: Μη εμβολιασμένοι ασθενείς που δεν περιλαμβάνονται στην ομάδα 1 σε κίνδυνο για σοβαρή νόσηση (ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ή ασθενείς < 65 ετών με παράγοντες κινδύνου).

Ομάδα 3: Εμβολιασμένοι ασθενείς σε κίνδυνο για σοβαρή (ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ή ασθενείς < 65 ετών με παράγοντες κινδύνου).

4. Ποιες είναι οι εναλλακτικές διαθέσιμες επιλογές για πρώιμη θεραπεία σε ασθενείς με ήπια / πρώιμη COVID-19 και παράγοντες κινδύνου;

Οι επιλογές για την πρώιμη θεραπεία σε ασθενείς με ήπια / πρώιμη COVID-19 και παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, η προτεραιοποίηση των επιλογών, καθώς και οδηγίες για τη χρήση της νιματρελβίρης/ριτοναβίρης βρίσκονται αναρτημένα στον ιστότοπο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων (www.loimoxeis.gr).

5. Ποια είναι η διαδικασία συνταγογράφησης;

Η ρεμδεσιβίρη χορηγείται ενδοφλεβίως σε νοσοκομειακό περιβάλλον και δεν συνταγογραφείται μέσω της πλατφόρμας e-prescription.gr. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Υπουργείου Υγείας προς τις νοσηλευτικές δομές του δημοσίου και του ιδιωτικού τομέα για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων (περίοδος 2022-2023), εξωτερικοί ασθενείς που δεν χρειάζονται νοσηλεία και δεν δύνανται να λάβουν δια του στόματος



αντιϊκή αγωγή, αλλά χρειάζονται πρώιμη θεραπεία με ενδοφλέβια ρεμδεσιβίρη, δύνανται να την λαμβάνουν σε όλα τα νοσοκομεία, δημόσια ή ιδιωτικά, σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο, σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΔΥ.

6. Πως χορηγείται η ρεμδεσιβίρη;

Η ρεμδεσιβίρη χορηγείται ενδοφλεβίως. Η δόση για τους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς >40 kg σωματικού βάρους είναι 200 mg την ημέρα 1 (εφάπαξ δόση εφόδου) και ακολούθως (από την ημέρα 2) 100 mg μια φορά ημερησίως. Το αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων (βάρους τουλάχιστον 3 kg αλλά κάτω των 40 kg) είναι 5 mg/kg την ημέρα 1 (εφάπαξ δόση εφόδου) και ακολούθως (από την ημέρα 2) 2,5 mg/kg μια φορά ημερησίως. Για τη διάρκεια αγωγής δείτε την ενότητα 3.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό αιμοκάθαρση η ρεμδεσιβίρη μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της. Αυτό βασίστηκε στα δεδομένα ασφάλειας που προέκυψαν από την τυχαιοποιημένη μελέτη REDPINE (Santos et al, ECCMID 2023 - Abstract P2635), κατά την οποία συγκρίθηκε η ρεμδεσιβίρη έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο (eGFR <30 ml/min), συμπεριλαμβανομένων αυτών με νόσο τελικού σταδίου σε εξωνεφρική κάθαρση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δεν φάνηκε διαφορά στις συνολικές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε στην περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής βλάβης στην ομάδα της ρεμδεσιβίρης.

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A, B, C κατά Child-Pugh) η ρεμδεσιβίρη μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της. Ωστόσο, τα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και βασίζονται μόνο στη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg.

7. Υπάρχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες;

Κατά την εγκριτική κλινική δοκιμή ACTT-1, το ποσοστό εμφάνισης τουλάχιστον ενός ανεπιθύμητου συμβάντος σχετιζόμενου με τη θεραπεία ήταν 8% και 9% στην ομάδα της ρεμδεσιβίρης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Όσο αφορά τις επιμέρους ανεπιθύμητες ενέργειες, πολύ συχνές ($\geq 1/10$) έχουν χαρακτηριστεί η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης, ενώ συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10) η κεφαλαλγία, η ναυτία και το εξάνθημα. Πιο συγκεκριμένα, Σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές, οι αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), στην ασπαρτική



αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμφότερα σε άτομα που έλαβαν remdesivir ήταν 1,25 έως 2,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (10%) ή 2,5 έως 5 φορές το ULN (4%). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με COVID-19, η επίπτωση των αυξημένων τρανσαμινασών ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν remdesivir σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο ή την καθιερωμένη θεραπεία. Όσο αφορά την παράταση του χρόνου προθρομβίνης, αυτή δεν συνοδεύτηκε από αύξηση στις αιμορραγικές επιπλοκές. Μετά την έγκριση της ρεμδεσιβίρης, έχει επίσης περιγραφεί παροδική φλεβοκομβική βραδυκαρδία που συνήθως αναστρέφεται χωρίς παρέμβαση λίγες μέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

8. Υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς;

Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ρεμδεσιβίρης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Μια αναδρομική, συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (Mozaffari E et al., Clin Infect Dis. 2023 Dec 15;77(12):1626-1634. DOI: 10.1093/cid/ciad460) αξιολόγησε την ενδονοσοκομειακή θνητότητα από όλες τις αιτίες στις Ημέρες 14 και 28 μεταξύ ανοσοκατεσταλμένων ασθενών που εισήχθησαν για COVID-19 και έλαβαν θεραπεία με ρεμδεσιβίρη (έναρξη αγωγής εντός 2 ημερών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο) και σε αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία με ρεμδεσιβίρη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (κάθε κοόρτη αντιστοιχισμένη με propensity score (PS): n=14.169).

Οι καταστάσεις ανοσοκαταστολής περιλάμβαναν καρκίνο, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αιματολογικές κακοήθειες, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, σοβαρές συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες, ασπληνία, ανεπάρκεια μυελού των οστών/απλαστική αναιμία ή HIV. Τα δεδομένα για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για COVID-19 μεταξύ Δεκεμβρίου 2020 και Απριλίου 2022 εξήχθησαν από τη βάση δεδομένων PINC AITM Healthcare των ΗΠΑ και διαχωρίστηκαν σε τρεις χρονικές περιόδους με βάση τις επικρατούσες παραλλαγές του ιού σε κάθε περίοδο (προ Delta, Delta και Omicron SARS-CoV-2). Η αντιστοίχιση PS των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε εντός 12 χωριστών κοορτών (3 χρονικές περιόδους VOC × 4 υποομάδων βασικής απαίτησης οξυγόνωσης [χωρίς συμπληρωματικό O₂, O₂ χαμηλής ροής, O₂/NIV υψηλής ροής και IMV/ECMO]).

Συνολικά σε όλες τις περιόδους παραλλαγών που μελετήθηκαν και σε όλες τις υποομάδες με ανάγκη συμπληρωματικού οξυγόνου), η θεραπεία με ρεμδεσιβίρη εντός 2 ημερών από



την εισαγωγή συσχετίστηκε με σημαντική ($P < 0,0001$) μείωση της θνητότητας σε σύγκριση με την κοορτή που δεν έλαβε ρεμδεσιβίρη την Ημέρα 14 (11,9% έναντι 17,1%, αντίστοιχα) και Ημέρα 28 (18,8% έναντι 25,2%, αντίστοιχα). Ομοίως, σημαντικά οφέλη με χορήγηση ρεμδεσιβίρης σημειώθηκαν σε κάθε περίοδο VOC (προ-Δέλτα, $P < 0,0001$; Δέλτα, $P = 0,001$; Όμικρον, $P = 0,0062$). Αριθμητικά χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας στις Ημέρες 14 και 28 σημειώθηκαν με την χορήγηση ρεμδεσιβίρης σε κάθε υποομάδα βασικής απαίτησης οξυγόνωσης (χωρίς συμπληρωματικό O₂, O₂ χαμηλής ροής, O₂/NIV υψηλής ροής και IMV/ECMO).

9. Υπάρχουν ειδικές οδηγίες για εγκυμονούσες και θηλάζουσες;

Σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) και λόγω της περιορισμένης εμπειρίας, η ρεμδεσιβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το πρώτο τρίμηνο στην κύηση, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αυτό. Η χρήση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να εξεταστεί. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τις οδηγίες για την COVID-19 του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας, το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί τόσο σε έγκυες όσο και σε θηλάζουσες γυναίκες. Η σύσταση αυτή έχει βασιστεί σε μελέτες παρατήρησης, όπου η χορήγηση ρεμδεσιβίρης στην εγκυμοσύνη φάνηκε να είναι ασφαλής τόσο για την έγκυο όσο και για το έμβρυο ή νεογνό (Gutierrez R, J Matern Fetal Neonatal Med. 2022, DOI: 10.1080/14767058.2022.2041595 και Burwick et al, Clin Infect Dis 2021, DOI: 10.1093/cid/ciaa1466). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στην έγκυο ήταν η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (Budi et al, Heliyon 2022, 10.1016/j.heliyon.2022.e08835). Η ρεμδεσιβίρη και ο κύριος μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν αναμένεται κλινική επίδραση στο βρέφος λόγω της μικρής μεταφοράς μέσω του ανθρώπινου γάλακτος και της πτωχής από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας.

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

Δεδομένου ότι η ρεμδεσιβίρη χορηγείται ενδοφλεβίως, δεν υπάρχουν ειδικοί διαιτητικοί περιορισμοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η λήψη αλκοόλ καλό είναι να αποφεύγεται, καθώς όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η ηπατοτοξικότητα είναι μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.



11. Υπάρχουν σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις;

Με βάση *in vitro* δοκιμασίες, αν και η ρεμδεσιβίρη είναι αναστολέας των CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3 και p-γλυκοπρωτεΐνης, δεν αναμένεται να επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα συγχωρηγούμενων φαρμάκων λόγω της ταχείας κάθαρσής της. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ρεμδεσιβίρης κατά τη συγχωρήγησή της με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 ή/και της P-gp (π.χ. καραβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη), καθώς η επίδρασή τους στα επίπεδα της ρεμδεσιβίρης είναι μικρή. Το ίδιο ισχύει και για τη συγχωρήγηση του φαρμάκου με αναστολείς των OATP1B1 και OATP1B3 (π.χ. κυκλοσπορίνη). Σε περιπτώσεις που η ρεμδεσιβίρη συγχωρηγείται με φάρμακα ή συνδυασμούς φαρμάκων που αναστέλλουν ταυτόχρονα τόσο το CYP3A4 όσο και την p-γλυκοπρωτεΐνη, απαιτείται αυξημένη επιτήρηση για πιθανή τοξικότητα (Bahçecioğlu et al, Eur J Hosp Pharm. 2021. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002680).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Νοσήματα και θεραπείες που σχετίζονται με μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή:

1. Τρέχουσα θεραπεία για συμπαγείς και αιματολογικές κακοήθειες
2. Αιματολογικές κακοήθειες με πτωχή απόκριση στα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 ανεξάρτητα από την τρέχουσα θεραπεία (π.χ. χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, λέμφωμα non-Hodgkin, πολλαπλό μύελωμα, οξεία λευχαιμία)
3. Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή νησιδίων παγκρέατος και λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
4. CAR-T θεραπεία ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εντός 2 ετών από τη μεταμόσχευση ή υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία)
5. Μέτρια ή σοβαρή πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια (π.χ. κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια, σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια, σύνδρομο DiGeorge, σύνδρομο Wiskott-Aldrich)
6. Προχωρημένη ή άνευ θεραπείας HIV λοίμωξη (άτομα που ζουν με τον HIV και $CD4 < 200/mm^3$, ιστορικό νόσου ενδεικτικής συνδρόμου AIDS χωρίς ανοσιακή αποκατάσταση, ή κλινικές εκδηλώσεις συμπτωματικής HIV λοίμωξης)
7. Ενεργή θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ. ≥ 20 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου αυτής ημερησίως για περισσότερο από 2 εβδομάδες), αλκυλιούντες παράγοντες, αντιμεταβολίτες, ανοσοκατασταλτικά σχετιζόμενα με μεταμόσχευση, χημειοθεραπεία του καρκίνου που χαρακτηρίζεται ως σημαντικά ανοσοκατασταλτική, αναστολείς TNF- α ή άλλοι βιολογικοί παράγοντες που θεωρούνται ανοσοκατασταλτικοί ή ανοσοτροποποιητικοί).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: Υποκείμενα νοσήματα που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο για σοβαρή νόσηση (και δεν περιλαμβάνονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1).

1. Χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις

- Άσθμα
- Βρογχεκτασίες
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Πνευμονική εμβολή
- Πνευμονική υπέρταση
- Κυστική ίνωση
- Φυματίωση

2. Καρδιαγγειακές παθήσεις

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Στεφανιαία νόσος
- Μυοκαρδιοπάθειες

3. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2

4. Παχυσαρκία (BMI >30 kg/m² ή >95^η εκατοστιαία θέση στα παιδιά

5. Ενεργός ή παλιός καπνιστής

6. Χρόνια νεφρική νόσος (κυρίως ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση)

7. Χρόνιες ηπατοπάθειες

- Κίρρωση
- Μη αλκοολική νόσος του ήπατος
- Αλκοολική νόσος του ήπατος
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα

8. Νευροψυχιατρικά νοσήματα

- Αναπηρίες, όπως σύνδρομο Down
- Κατάθλιψη
- Σχιζοφρένεια
- Άνοια

9. Έλλειψη φυσικής άσκησης

10. Κύηση και λοχεία