



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 202300606 DE 11 de Enero de 2023**

**Por la cual se modifica una ASUE**

El Director (E) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

**EXPEDIENTE:** 20219428

**RADICACIÓN:** 20221086738

**FECHA:** 16/05/2022

**REGISTRO SANITARIO:** ASUE 2022-000007

**VIGENCIA:** 17/02/2023

**ANTECEDENTES**

Que mediante Resolución No. 2022003707 del 3 de febrero de 2022, el INVIMA concedió la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia No. ASUE 2022-000007, por un término de un (1) año al producto LAGEVRIO 200 mg CAPSULA, en la modalidad Importar y Vender, a favor de MERCK SHARP & DOHME CORP, con domicilio en Whitehouse Station, New Jersey, Estados Unidos.

Que mediante escrito número radicado No. 20221086738 del 16 de Mayo de 2022, la señora Silvia Gaviria Mejía, actuando en calidad de representante legal de la sociedad MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de modificación, respecto a la aprobación de los ítems que se relacionan a continuación:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión usfshcp-mk4482-c-2202r001
- Información para prescribir Versión usfshcp-mk4482-c-2202r001
- 

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada en Radicado No. 20221086738, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el en Acta No. 1 de 2022 numeral 3.5.1 - Sexta parte, emitió el siguiente concepto:

*“(…) Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información.*

*Nuevas precauciones y advertencias  
(…)*

*Nuevas reacciones adversas  
(…)”*

Que, de acuerdo con el concepto previamente mencionado, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Invima, solicitó aclaración a la Sala, por cuanto se evidenció que los textos en el ítem de precauciones y advertencias estaban incompletos y no hubo pronunciamiento frente a la aprobación de inserto e Información para prescribir.

Que mediante Acta No. 1 de 2022 numeral 3.8.1 - Novena parte, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora realizó la siguiente aclaración:

*“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta 01 de 2022 SEMNNIMB sexta parte numeral 3.5.1, en el sentido de aprobar el ítem de precauciones y advertencias para el producto de la referencia  
(…)”*

*Adicionalmente, la sala recomienda aprobar la información para prescribir e inserto, versión usfshcp-mk4482-c-2202r001, allegados en Radicado No. 20221086738 del 16/05/2022.”*



República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 202300606 DE 11 de Enero de 2023**

**Por la cual se modifica una ASUE**

El Director (E) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

Que, una vez revisada la documentación allegada, se evidencia que la información consignada en Inserto versión usfsp-mk4482-c-2202r001 de Febrero 2022 e Información Para Prescribir – IPP versión usfshcp-mk4482-c-2202r001, en folio 34 al 37 y 18 al 32 respectivamente, se encuentra ajustada conforme a los conceptos previamente indicados y lo aprobado bajo ASUE para el producto LAGEVRIO® 200mg CAPSULAS.

Que cabe señalar que bajo los conceptos indicados también se aprobaron textos relacionados con el apartado de “*Información de asesoramiento para el paciente*” información que se encuentra incluida en la IPP, sin embargo, en la parte resolutive del presente proveído se realizará pronunciamiento frente a los ítem objeto de modificación solicitados precauciones y advertencias y reacciones adversas, y la información mencionada se entenderá aprobada con la aprobación de la IPP, versión usfshcp-mk4482-c-2202r001.

Que una vez revisados los documentos Técnico/ Legales allegados en el radicado de la referencia, y lo previamente expuesto, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR** la Resolución No. 2022003707 del 03 de Febrero de 2022 que concedió la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia No. ASUE 2022-000007, a favor de MERCK SHARP & DOHME CORP. con domicilio en Estados Unidos De América, para el producto LAGEVRIO® 200mg CAPSULAS, en la modalidad Importar y Vender, en el sentido de **APROBAR**:

1. Nuevas precauciones y advertencias
2. Nuevas reacciones adversas
3. Inserto, versión usfsp-mk4482-c-2202r001 de Febrero 2022, allegado mediante Radicado No. 20221086738 del 16 de Mayo de 2022 en folio 34 al 37.
4. Información para prescribir – IPP, versión usfshcp-mk4482-c-2202r001, allegado mediante Radicado No. 20221086738 del 16 de Mayo de 2022 en folio 18 al 32.

Se aprueba Inserto/IPP y Declaración Sucinta en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.

**Nuevas precauciones y advertencias**

Existen datos clínicos limitados disponibles para Molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de Molnupiravir.

**Toxicidad Embrifetal**

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de Molnupiravir en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo. Al considerar usar Molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada. 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 esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada.

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 Molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final.





**RESOLUCIÓN No. 202300606 DE 11 de Enero de 2023**

**Por la cual se modifica una ASUE**

El Director (E) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

Antes de iniciar el tratamiento con Molnupiravir, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de embarazo en pacientes que se han sometido a una esterilización permanente, que actualmente usan un sistema intrauterino o implante anticonceptivo, o en quienes no es posible el embarazo. En todas las demás pacientes, evaluar si la paciente está embarazada en función del primer día del último período menstrual en las personas que tienen ciclos menstruales regulares, si está usando un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante o si ha tenido una prueba de embarazo con resultado negativo. Se recomienda realizar una prueba para la detección del embarazo si la persona tiene ciclos menstruales irregulares, si no está segura del primer día del último período menstrual o si no usa un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante.

**Hipersensibilidad incluida la anafilaxia**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con Molnupiravir. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente el tratamiento con Molnupiravir e inicie los medicamentos apropiados y/o la atención de apoyo.

**Toxicidad en Huesos y Cartílagos**

El Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos. Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en ratas después de la administración de dosis repetidas. No se han establecido la seguridad y la eficacia de Molnupiravir en pacientes pediátricos.

**Nuevas reacciones adversas**

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de Molnupiravir que respaldó el ASUE. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Otros eventos adversos asociados con Molnupiravir pueden hacerse evidentes con un uso más extendido.

En general, más de 900 sujetos han estado expuestos a 800 mg de Molnupiravir dos veces al día en ensayos clínicos. La evaluación de la seguridad de Molnupiravir se basa principalmente en un análisis de sujetos con seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 en sujetos no hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT).

La seguridad del Molnupiravir se evaluó en función de un análisis de un ensayo de Fase3, doble ciego, (MOVE-OUT) en el que 1,411 sujetos no hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con Molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) durante un máximo de 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban en la intervención del estudio o dentro de los 14 días de la finalización/discontinuación de la intervención del estudio.

La discontinuación de la intervención del estudio debido a un evento adverso se produjo en el 1 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 10 % de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos graves estuvieron relacionados con la COVID-19. Se produjeron eventos adversos que provocaron la muerte en 2 (<1 %) sujetos que recibieron Molnupiravir y en 12 (2 %) sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con Molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas).



**República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA**

**RESOLUCIÓN No. 2023000606 DE 11 de Enero de 2023**

**Por la cual se modifica una ASUE**

El Director (E) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

Tabla 1: Reacciones Adversas que se Produjeron en el 1 % o Más de los Sujetos que Recibieron Molnupiravir en el Estudio MOVE-OUT\*.

	<b>Molnupiravir N = 710</b>	<b>Placebo N = 701</b>
Diarrea	2 %	2 %
Náuseas	1 %	1 %
Mareos	1 %	1 %
*Los niveles de frecuencia de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que el investigador atribuyó a los fármacos del ensayo.		

**Anormalidades de Laboratorio**

Las anomalías de laboratorios seleccionadas de grado 3 y 4 en los parámetros de bioquímica (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematología (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) se produjeron en una tasa menor o igual al 2% y se produjeron en una tasa similar entre los grupos en MOVE-OUT

**Experiencia posterior a la autorización.**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Molnupiravir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos del sistema inmunológico**

Hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Eritema, erupción cutánea, urticaria.

**ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR** de manera electrónica al representante legal de MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C. sobre el contenido de la presente resolución, advirtiendo que contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director (E) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

**ARTÍCULO TERCERO:** La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

**COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C., 11 de Enero de 2023

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO  
EL DIRECTOR TÉCNICO(E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

Proyectó: Legal: jsierao, Técnico: plealr Revisó: elopez