



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20219428

RADICACIÓN: 20211293220

FECHA: 23/12/2021

ANTECEDENTES

Que mediante escrito con radicado No. 20211293220 del 23 de diciembre de 2021 la señora Silvia Gaviria, actuando como representante legal suplente de la sociedad MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS, solicitó ante esta Dirección el otorgamiento de la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia – ASUE para el producto LAGEVRIO® 200MG CÁPSULAS, con forma farmacéutica cápsula dura, a favor de MERCK SHARP & DOHME CORP, con domicilio en Whitehouse Station, New Jersey, Estados Unidos.

Que mediante radicado No. 20221002013 del 5 de enero de 2022 la Señora Silvia Gaviria, en calidad de representante legal suplente de la sociedad Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., realiza alcance al radicado 20211293220 del 23 de diciembre de 2021, donde allega la siguiente información: certificación de buenas prácticas de manufactura de fabricantes.

Que mediante radicado No. 20221001604 del 5 de enero de 2022 la Señora Silvia Gaviria, en calidad de representante legal suplente de la sociedad Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., realiza alcance al radicado 20211293220 del 23 de diciembre de 2021, donde allega información técnica.

Que, una vez revisada la documentación allegada con los radicado No. 20211293220 del 23/12/2021, 20221002013 del 05/01/2021 y 20221001604 del 05/01/2021, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitió concepto en el Acta No. 01 de 2022-Primera parte numeral 3.1.1.1, en el sentido de solicitar información adicional requerida para continuar con el trámite.

Que mediante Auto No. 2022000451 del 19 de enero de 2022 la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó al interesado dar cumplimiento al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2022-Primera parte numeral 3.1.1.1 de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, sobre los siguientes requerimientos relacionados con aspectos de seguridad y eficacia y calidad:

1. *Allegar la siguiente información clínica adicional que soporte la utilidad del medicamento:*
 - *En pacientes infectados con la variante ómicron, teniendo en cuenta la predominancia de esta variante en la actualidad y la evidencia de respuesta diferente según la variante.*
 - *En personas vacunadas y no vacunadas.*
 - *En personas que hayan padecido la infección previamente.*
2. *Allegar estudios de estabilidad acelerada y/o natural en tres lotes bajo condiciones de zona climática IV del producto terminado para los establecimientos: MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Pridco Indus Park, SR 183, Las Piedras, Puerto Rico (PR) 00771, Estados Unidos y Patheon Inc. con domicilio en 111*

Página 1 de 19



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Consumer Drive Whitby Ontario L1N 5Z5 Canadá; por cuanto los estudios de comparabilidad presentados no fueron realizados en los sitios de manufactura antes indicados

3. *Aclarar si los establecimientos: Patheon Inc. Con domicilio en 111 Consumer Drive Whitby Ontario L1N 5Z5 Canadá, Merck Sharp & Dohme Corp. con domicilio en 4633 Merck Road Wilson - North Carolina 27893, Estados Unidos y Sharp Corporation con domicilio en 7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania (PA) 18106 Estados Unidos, serán los únicos los envasadores del producto proveniente de los tres fabricantes solicitados.*
4. *Incluir inserto impreso para el paciente en idioma español para la presentación solicitada, por dificultades tecnológicas que se podrían presentar para el acceso a la información.*
5. *Se debe dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 7.2.1. del Decreto 1787 de 2020, respecto al etiquetado del producto:*
 - a) *Para los medicamentos de síntesis química importados, las etiquetas, empaques e insertos deberán como mínimo indicar en idioma español: el nombre, la composición y las condiciones especiales de almacenamiento.*
 - b) *Para los medicamentos de síntesis química fabricados nacionalmente, las etiquetas, empaques e insertos, se ajustarán a lo establecido en el literal) del artículo 22 y literales a), b), d), e), g), h) Y j) del artículo 72 del Decreto 677 de 1995 con arreglo a lo dispuesto en el párrafo 10 del artículo 72 ibid.*

Que mediante Radicado No. 20221013833 del 21 de enero de 2022 el interesado allegó a este Instituto la respuesta al mencionado Auto, dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante Radicado No. 20221020240 del 28 de enero de 2022, la señora Silvia Gaviria en calidad de representante legal suplente de la sociedad Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. allegó alcance con información técnica, información para prescribir e inserto.

Que mediante Radicado No. 20221022836 del 1 de febrero de 2022 y radicado No. 20221024521 del 3 de febrero de 2022, la señora Silvia Gaviria en calidad de representante legal suplente de la sociedad Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. allegó como alcance con información para prescribir e inserto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante la Resolución 385 del 12 de marzo de 2020, modificada por las Resoluciones 844, 1462, 2230 de 2020, 738 y 1315 de 2021, y la Resolución 1913 de 2021 “Por la cual se prorroga la emergencia sanitaria por el coronavirus COVID-19, declarada mediante Resolución 385 de 2020, prorrogada por las Resoluciones 844, 1462, 2230 de 2020 y 222, 738, 1315 de 2021” declaró la emergencia sanitaria por causa del Coronavirus COVID-19 en todo el territorio nacional hasta el 28 de febrero de 2022 y, en



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

consecuencia, viene adoptando medidas con el objeto de prevenir y controlar la propagación de la enfermedad y mitigar sus efectos.

Que mediante el Decreto 1787 de 2020, modificado por el Decreto 710 de 2021 y prorrogado por el Decreto 1781 de 2021, se reguló todo lo relacionado con el trámite de las Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia -ASUE, incluyendo su renovación, modificación y actualización de información sobre seguridad, calidad, eficacia y efectividad. Estas autorizaciones son otorgadas a medicamentos de síntesis química y biológicos que aún no cuentan con información completa de calidad, eficacia y seguridad para aplicar a la obtención del registro sanitario ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, pero que la evidencia y soporte técnico permiten respaldar la emisión de dicha autorización temporal y condicionada, siempre y cuando los datos e información aportada permitan concluir el cumplimiento de condiciones de calidad, eficacia y seguridad y que el balance beneficio-riesgo es favorable.

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

Que, una vez revisada la documentación allegada como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 01 de 2022-Segunda parte, numeral 3.1.1.1 emitió el siguiente concepto:

“CONCEPTO: *Revisada la documentación allegada por el interesado, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2022 - Primera parte, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que :*

No hay estudios sobre la eficacia de molnupiravir en personas vacunadas, el estudio principal MOVE OUT (P002) utilizó como criterio de exclusión de voluntarios vacunados para evitar sesgo de confusión, lo que impide extrapolar los resultados del estudio a la población vacunada, que hoy es la mayoría en Colombia.

En el estudio MOVE OUT (P002) el 20% de los participantes tenían un estado positivo de anticuerpos contra la nucleocápsida del SARS-CoV-2, es decir, se asume que habían presentado la infección previamente; en este subgrupo se presentaron más desenlaces de hospitalización o muerte entre quienes recibieron molnupiravir (5 de 136; 3.7%) comparado con los que recibieron placebo (2 de 146; 1.4%), sin que la diferencia sea estadísticamente significativa. Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus no hubo diferencias estadísticamente significativas en el desenlace principal de hospitalización o muerte.

No presenta datos clínicos de eficacia del medicamento frente a la variante viral actualmente dominante, argumenta que por el mecanismo de acción y por estudios in vitro se “espera que molnupiravir mantenga la actividad contra Ómicron, así como contra otros nuevos tipos de variantes de SARS-CoV-2”.



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Los datos clínicos sugieren un posible modesto beneficio en población con alto riesgo de complicaciones cuando dominaban variantes más agresivas clínicamente, bajas coberturas de vacunación y menor incidencia de contagio, lo que en conjunto genera un posible beneficio del molnupiravir en el momento actual de la pandemia para ciertos grupos de pacientes. No obstante, a pesar de lo anterior, la Sala considera que molnupiravir podría tener un balance beneficio riesgo aceptable para el uso en pacientes con Covid-19 leve a moderado con algunas características especiales. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud de Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia – ASUE, con la siguiente indicación:

- ✓ *“... para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmada por RT-PCR o antígeno en adultos no vacunados, que no hayan presentado la enfermedad Covid-19, con al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave” tales como: obesidad (IMC>30), edad mayor de 60 años, condición cardíaca seria (falla cardíaca, enfermedad coronaria o cardiomiopatía), enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica, cáncer activo.*
- ✓ *Restricción de uso: La eficacia y seguridad de molnupiravir no ha sido demostrada en pacientes:*
 - *Con Covid-19 que requieren hospitalización, por tanto no se recomienda su uso en este contexto.*
 - *Para uso mayor a 5 días consecutivos.*
 - *Para tratamiento profiláctico.*
 - *Para iniciar tratamiento posterior a los 5 días de inicio de los síntomas.*
 - *Que hayan presentado un episodio previo de Covid-19.*

El interesado debe allegar:

- ³⁵/₁₇ *Resultados de estudios clínicos de la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes vacunados y en pacientes que hayan presentado Covid-19.*
- ³⁵/₁₇ *El interesado debe realizar el seguimiento de una cohorte significativa de pacientes en Colombia para determinar en “vida real” la efectividad, seguridad y utilización de molnupiravir. Debe concertar el protocolo de investigación con el Invima y esto debe ser parte del Plan de Gestión de Riesgo (PGR).*
- ³⁵/₁₇ *Presentar oportunamente las enmiendas, análisis preliminares y definitivos de las evaluaciones de los comités de monitoreo de datos de los estudios en curso y nuevos.*

Farmacovigilancia:

- ³⁵/₁₇ *Se debe presentar (PSUR, PBRER).*

Calidad:



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

La Sala considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los compromisos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la siguiente información para el producto LAGEVRIO 200 MG CAPSULA

Composición:

Cada capsula contiene Molnupiravir

200mg Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones

Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmada por RT- PCR o antígeno en adultos no vacunados, que no hayan presentado la enfermedad Covid-19, con al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave” tales como: obesidad (IMC>30), edad mayor de 60 años, condición cardíaca seria (falla cardíaca, enfermedad coronaria o cardiomiopatía), enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica, cáncer activo.

Contraindicaciones

No se han identificado contraindicaciones según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir.

Precauciones y advertencias

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los datos de ensayos con animales, el molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de molnupiravir en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de que ocurran defectos de nacimiento importantes, abortos naturales o resultados adversos para la madre o el feto.

No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. En un estudio de reproducción con animales, la administración oral de molnupiravir a ratas en estado de gestación durante el período de organogénesis resultó en una letalidad y teratogenicidad embrionofetal de 8 veces las exposiciones a NHC en humanos a la dosis recomendada para humanos (RHD) y una reducción del crecimiento fetal ≥ 3 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD. La administración oral de molnupiravir a conejos durante el período de organogénesis resultó en una reducción del peso corporal del feto de 18 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD (consulte la sección Datos).



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de que haya defectos de nacimiento, muerte del feto y otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal (EFD) en ratas, el molnupiravir se administró por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los 6 días de gestación (GD) hasta los 17 GD. Molnupiravir también se administró por vía oral a ratas preñadas en dosis hasta de 1000 mg/kg/día desde los 6 GD hasta los 17 GD en un estudio de EFD preliminar. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón, y esqueleto axial, y variaciones en costillas en dosis de 1000 mg/kg/día (8 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD), y disminución en los pesos corporales de los fetos y retardo en la osificación en dosis ≥ 500 mg/kg/día (2,9 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). No se presentaron toxicidades del desarrollo en dosis ≤ 250 mg/kg/día (0,8 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y pérdidas de peso corporal, que resultaron en el sacrificio prematuro de animales individuales para el grupo de dosis de 1000 mg/kg/día, y disminución en el aumento de peso corporal para el grupo de dosis de 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejos, el molnupiravir se administró por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400, o 750 mg/kg/día desde los 7 GD hasta los 19 GD. La toxicidad en el desarrollo se limitó a una reducción en los pesos corporales de los fetos para el grupo de dosis de 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones a NHC en humanos a la RHD). No se presentaron toxicidades del desarrollo en dosis ≤ 400 mg/kg/día (7 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron una reducción en el consumo de alimentos y aumentos de peso corporal, y producción fecal anormal para el grupo de dosis de 750 mg/kg/día.

Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si molnupiravir o cualquiera de los componentes de molnupiravir están presentes en la leche materna, afectan la producción de leche materna o tienen efecto en el infante que se amamanta. No se han realizado estudios de lactancia en animales con molnupiravir. Según la posibilidad de que ocurran reacciones adversas en el infante causadas por molnupiravir, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

Hombres y mujeres en edad

fértil Anticonceptivos



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Indíqueles a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del molnupiravir en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes geriátricos

En el análisis provisorio de MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y la tolerabilidad entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes que recibieron tratamiento con molnupiravir. No se recomienda un ajuste de la dosis según la edad. Con base en un análisis de farmacocinética (FC) poblacional, la FC fue similar en los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa de la NHC. En un análisis de la FC poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la FC de la NHC. Si bien la farmacocinética de la NHC no se ha evaluado en pacientes con eGFR menor de 30 ml/min/1.73 m² o que reciben diálisis, no se prevé que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal de etapa terminal (ESRD) tengan un efecto significativo sobre la exposición a la NHC.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una ruta principal de eliminación de la NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición de la NHC. Otras poblaciones específicas Con base en un análisis de farmacocinética (FC) poblacional, la FC de la NHC no se vio afectada por el sexo, la edad, la raza, la etnia o la gravedad de la enfermedad.

Reacciones adversas

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con tasas de ensayos clínicos de otros medicamentos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de molnupiravir.

La evaluación de seguridad del molnupiravir se basa principalmente en un análisis provisorio de sujetos con COVID-19 no hospitalizados seguidos hasta el día 29 de la fase 3 del estudio (MOVE-OUT). Los eventos adversos se recopilaron durante 14 días después de la última dosis.



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

La seguridad del molnupiravir se evaluó según un análisis provisorio de un ensayo doble ciego de fase 3 (MOVE-OUT), en el cual se aleatorizó a 765 sujetos con COVID-19 no hospitalizados para que recibieran molnupiravir (N=386) o placebo (N=379) durante hasta 5 días. Los eventos adversos son los que se informaron mientras los sujetos participaban de la intervención del estudio o dentro de los 14 días de completada o interrumpida la intervención del estudio. La interrupción de la intervención del estudio debido a un evento adverso ocurrió en el 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Ocurrieron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 14 % de los sujetos que recibieron placebo; ninguno se consideró como relacionado con el medicamento por el investigador, y la mayoría estuvieron relacionados con la COVID-19. Los eventos adversos que provocaron la muerte ocurrieron en ninguno de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Las reacciones adversas más comunes en el grupo de tratamiento con molnupiravir del estudio MOVE -OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leve) o grado 2 (moderado).

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir en el estudio MOVE-OUT (ver tabla en el documento para prescriptores)*

	Molnupiravir N=386	Placebo N=379
Diarrea	3 %	3 %
Náuseas	2 %	1 %
Mareos	1 %	<1 %
Dolor de cabeza	1 %	0 %

* Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos atribuidos a la intervención del estudio por el investigador.

Los valores de laboratorio anormales seleccionados informados hasta el día 29 se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Valores de laboratorio anormales seleccionados en MOVE-OUT (ver tabla en el documento para prescriptores)



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia -ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Criterio*	Molnupiravir N=386	Placebo N=379
Perfil químico		
Alanina aminotransferasa (UI/l)		
5,0 - <10,0 x LSN	1 %	2 %
≥10,0 x LSN	<1 %	0 %
Aspartato aminotransferasa (UI/l)		
5,0 - <10,0 x LSN	1 %	1 %
Creatinina (mg/dl)		
>1,8 - <3,5 x LSN o aumento del 1,5 a <2,0 de los niveles iniciales	2 %	2 %
≥3,5 x LSN o aumento de ≥2,0 de los niveles iniciales	<1 %	1 %
Lipasa (UI/l)		
3,0 - <5,0 x LSN	0 %	1 %
≥5,0 x LSN	0 %	1 %
Hematología		
Hemoglobina (g/dl)		
Hombres: 7,0 - <9,0 Mujeres: 6,5 - <8,5	<1 %	1 %
Hombres: <7,0 Mujeres: <6,5	0 %	0 %
Plaquetas (10⁹/l)		
25 - <50	0 %	0 %
<25	0 %	<1 %
Leucocitos (10⁹/l)		
1,000 - 1,499	0 %	<1 %
<1,000	0 %	0 %
* Para criterios de clasificación: los sujetos se contaron una vez por prueba en la clasificación más elevada informada. Para que se incluyeran en este análisis, debía haber tanto un valor de laboratorio inicial como, al menos, un valor de laboratorio posinicial. Solo se incluyeron los sujetos cuyos valores empeoraron desde los valores iniciales. Las clasificaciones se basan en la tabla de la DAIDS del NIH para clasificar la gravedad de eventos adversos en sujetos pediátricos y adultos, versión 2.1, o en el límite de cambio predefinido (PDLIC).		

Interacciones

No se han identificado interacciones medicamentosas según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA.

No se han realizado ensayos clínicos de interacción medicamentosa de molnupiravir con medicamentos concomitantes. El molnupiravir se hidroliza a n-hidroxicitidina (NHC) antes de llegar a la circulación sistémica. La captación y el metabolismo de NHC se median por las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de la pirimidina. La NHC no es un sustrato de las principales enzimas metabolizadoras o los principales transportadores del fármaco. Ni el Molnupiravir ni la NHC son inhibidores o inductores de las principales enzimas metabolizadoras o los principales transportadores del fármaco. Por lo tanto, se considera que el potencial del Molnupiravir o la NHC de interactuar con medicamentos concomitantes es poco probable.

Vía de administración: oral



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Dosificación y grupo etario

El tratamiento debe administrarse dentro de los primeros 5 días de iniciados los síntomas

Dosis recomendada para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos

La dosis recomendada para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos autorizada en virtud de esta EUA es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del molnupiravir cuando se administra por períodos superiores a los 5 días.

Si el paciente olvida una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas en que usualmente se toma la dosis, debe tomársela tan pronto como sea posible y reanudar su esquema de dosis normal. Si el paciente olvida una dosis por más de 10 horas, no debe tomarse la dosis omitida y debe en cambio tomar la siguiente a la hora habitual. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

Condición de venta: Con fórmula médica

El interesado debe actualizar el inserto (ficha técnica para pacientes) y la información para prescribir impreso en idioma español que debe acompañar la presentación del medicamento, a la información aprobada en el acto administrativo que concede la ASUE, dicha información debe contener nombre del producto, indicación, composición, forma de uso, restricciones de uso, condición de almacenamiento y línea de reporte de reacciones adversas, los cuales deben allegarse de manera expedita.

Finalmente, la Sala considera que la comercialización del medicamento debe restringirse a las directrices emitidas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

CONSIDERACIONES DE CALIDAD

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca, cuyo titular es la sociedad MERCK SHARP & DOHME CORP, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 06 de septiembre de 2031.

Que los artes de material de envase, etiqueta y sticker, allegados mediante Radicado No. 20211293220 del 23 de diciembre de 2021, cumplen con el Decreto 1787 de 2020.

Que la Información para prescribir e inserto allegados mediante radicado No. 20221024521 del 03 de febrero de 2022, cumplen con el Decreto 1787 de 2020.

Que con base en el Acta No. 01 de 2022-Segunda parte, numeral 3.1.1.1., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Página 10 de 19



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Comisión Revisora, y consideraciones descritas en la presente resolución y de acuerdo con la información presentada por el interesado como Uso de Emergencia y para uso humano, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: OTORGAR LA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE, por un término de un (1) año para :

PRODUCTO: LAGEVRIO 200 mg CAPSULA

NÚMERO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE: ASUE 2022-000007

MODALIDAD: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR: MERCK SHARP & DOHME CORP, con domicilio en Whitehouse Station, New Jersey, Estados Unidos.

IMPORTADOR: MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Calle 127 A No. 53 A – 45 Bogotá D.C. Colombia

FABRICANTES DEL PRODUCTO TERMINADO:

1. Patheon Pharmaceuticals Inc. con domicilio en 2110 E. Galbraith Rd. Cincinnati, OH 45237. Estados Unidos
2. MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Pridco Indus Park, SR 183, Las Piedras, Puerto Rico (PR) 00771, Estados Unidos
3. Patheon Inc. con domicilio en 111 Consumer Drive Whitby Ontario L1N 5Z5 Canadá

ENVASADORES

1. Patheon Inc. Con domicilio en 111 Consumer Drive Whitby Ontario L1N 5Z5 Canadá
2. Merck Sharp & Dohme Corp. con domicilio en 4633 Merck Road Wilson, North Carolina 27893, Estados Unidos
3. Sharp Corporation con domicilio en 7451 Keebler Way Allentown, Pennsylvania (PA) 18106 Estados Unidos

ACONDICIONADORES SECUNDARIOS



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

1. Suppla S.A.– Zol localizado en Km 1 vía Funza costado oriental via Funza – Cota Parque Industrial ZOL, bodega No. 39, Funza Cundinamarca (colocación de sticker y codificación vida útil para Colombia)
2. Suppla S.A. ubicación CLIS localizado a 150 m delante de la glorieta de Siberia vía Cota, CLIS bodega 55, Cota Cundinamarca (colocación de sticker y codificación vida útil para Colombia)

COMPOSICIÓN: Cada cápsula contiene Molnupiravir 200mg

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, agua y estearato de magnesio

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsula dura

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Frasco PEAD blanco con 40 capsulas duras color naranja opaco con tapa PP blanca e inserto

INDICACIONES:

Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmada por RT- PCR o antígeno en adultos no vacunados, que no hayan presentado la enfermedad Covid-19, con al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave” tales como: obesidad (IMC>30), edad mayor de 60 años, condición cardiaca seria (falla cardiaca, enfermedad coronaria o cardiomiopatía), enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica, cáncer activo.

RESTRICCIÓN DE USO:

Restricción de uso: La eficacia y seguridad de molnupiravir no ha sido demostrada en pacientes:

³⁵₁₇ Con Covid-19 que requieren hospitalización, por tanto, no se recomienda su uso en

este contexto.

³⁵₁₇ Para uso mayor a 5 días consecutivos.

³⁵₁₇ Para tratamiento profiláctico.

³⁵₁₇ Para iniciar tratamiento posterior a los 5 días de inicio de los síntomas.

³⁵₁₇ Que hayan presentado un episodio previo de Covid-19.

CONTRAINDICACIONES:

No se han identificado contraindicaciones según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los datos de ensayos con animales, el molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de molnupiravir en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo de que ocurran defectos de nacimiento importantes, abortos naturales o resultados adversos para la madre o el feto.

No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. En un estudio de reproducción con animales, la administración oral de molnupiravir a ratas en estado de gestación durante el período de organogénesis resultó en una letalidad y teratogenicidad embrionaria de 8 veces las exposiciones a NHC en humanos a la dosis recomendada para humanos (RHD) y una reducción del crecimiento fetal ≥ 3 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD. La administración oral de molnupiravir a conejos durante el período de organogénesis resultó en una reducción del peso corporal del feto de 18 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD (consulte la sección Datos).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de que haya defectos de nacimiento, muerte del feto y otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal (EFD) en ratas, el molnupiravir se administró por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los 6 días de gestación (GD) hasta los 17 GD. Molnupiravir también se administró por vía oral a ratas preñadas en dosis hasta de 1000 mg/kg/día desde los 6 GD hasta los 17 GD en un estudio de EFD preliminar. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón, y esqueleto axial, y variaciones en costillas en dosis de 1000 mg/kg/día (8 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD), y disminución en los pesos corporales de los fetos y retardo en la osificación en dosis ≥ 500 mg/kg/día (2,9 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). No se presentaron toxicidades del desarrollo en dosis ≤ 250 mg/kg/día (0,8 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron disminución en el consumo de alimentos y pérdidas de peso corporal, que resultaron en el sacrificio prematuro de animales individuales para el grupo de dosis de 1000 mg/kg/día, y disminución en el aumento de peso corporal para el grupo de dosis de 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejos, el molnupiravir se administró por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400, o 750 mg/kg/día desde los 7 GD hasta los 19 GD. La toxicidad en el desarrollo se limitó a una reducción en los pesos corporales de los fetos para el grupo de dosis de 750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones a NHC en humanos a la RHD). No se presentaron toxicidades del desarrollo en dosis ≤ 400 mg/kg/día (7 veces la exposición a NHC en humanos a la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron una reducción en el consumo de alimentos y



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

aumentos de peso corporal, y producción fecal anormal para el grupo de dosis de 750 mg/kg/día.

Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si molnupiravir o cualquiera de los componentes de molnupiravir están presentes en la leche materna, afectan la producción de leche materna o tienen efecto en el infante que se amamanta. No se han realizado estudios de lactancia en animales con molnupiravir. Según la posibilidad de que ocurran reacciones adversas en el infante causadas por molnupiravir, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

Hombres y mujeres en edad fértil Anticonceptivos

Indíqueles a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 4 días siguientes a la última dosis de molnupiravir.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del molnupiravir en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes geriátricos

En el análisis provisorio de MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y la tolerabilidad entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes que recibieron tratamiento con molnupiravir. No se recomienda un ajuste de la dosis según la edad. Con base en un análisis de farmacocinética (FC) poblacional, la FC fue similar en los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa de la NHC. En un análisis de la FC poblacional, la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la FC de la NHC. Si bien la farmacocinética de la NHC no se ha evaluado en pacientes con eGFR menor de 30 ml/min/1.73 m² o que reciben diálisis, no se prevé que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal de etapa terminal (ESRD) tengan un efecto significativo sobre la exposición a la NHC.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una ruta principal de eliminación de la NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición de la NHC. Otras poblaciones específicas Con base en un análisis de farmacocinética (FC)



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

poblacional, la FC de la NHC no se vio afectada por el sexo, la edad, la raza, la etnia o la gravedad de la enfermedad.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con tasas de ensayos clínicos de otros medicamentos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de molnupiravir.

La evaluación de seguridad del molnupiravir se basa principalmente en un análisis provisorio de sujetos con COVID-19 no hospitalizados seguidos hasta el día 29 de la fase 3 del estudio (MOVE-OUT). Los eventos adversos se recopilaron durante 14 días después de la última dosis.

La seguridad del molnupiravir se evaluó según un análisis provisorio de un ensayo doble ciego de fase 3 (MOVE-OUT), en el cual se aleatorizó a 765 sujetos con COVID-19 no hospitalizados para que recibieran molnupiravir (N=386) o placebo (N=379) durante hasta 5 días. Los eventos adversos son los que se informaron mientras los sujetos participaban de la intervención del estudio o dentro de los 14 días de completada o interrumpida la intervención del estudio. La interrupción de la intervención del estudio debido a un evento adverso ocurrió en el 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Ocurrieron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 14 % de los sujetos que recibieron placebo; ninguno se consideró como relacionado con el medicamento por el investigador, y la mayoría estuvieron relacionados con la COVID-19. Los eventos adversos que provocaron la muerte ocurrieron en ninguno de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Las reacciones adversas más comunes en el grupo de tratamiento con molnupiravir del estudio MOVE -OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leve) o grado 2 (moderado).

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir en el estudio MOVE-OUT* (ver tabla en el documento para prescriptores)

	Molnupiravir N=386	Placebo N=379
Diarrea	3 %	3 %
Náuseas	2 %	1 %
Mareos	1 %	<1 %
Dolor de cabeza	1 %	0 %
* Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos atribuidos a la intervención del estudio por el investigador.		

Los valores de laboratorio anormales seleccionados informados hasta el día 29 se presentan en la Tabla 2.



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

Tabla 2: Valores de laboratorio anormales seleccionados en MOVE -OUT (ver tabla en el documento para prescriptores)

Criterio*	Molnupiravir N=386	Placebo N=379
Perfil químico		
Alanina aminotransferasa (U/l)		
5,0 - <10,0 x LSN	1 %	2 %
≥10,0 x LSN	<1 %	0 %
Aspartato aminotransferasa (U/l)		
5,0 - <10,0 x LSN	1 %	1 %
Creatinina (mg/dl)		
>1,8 - <3,5 x LSN o aumento del 1,5 a <2,0 de los niveles iniciales	2 %	2 %
≥3,5 x LSN o aumento de ≥2,0 de los niveles iniciales	<1 %	1 %
Lipasa (U/l)		
3,0 - <5,0 x LSN	0 %	1 %
≥5,0 x LSN	0 %	1 %
Hematología		
Hemoglobina (g/dl)		
Hombres: 7,0 - <9,0 Mujeres: 6,5 - <8,5	<1 %	1 %
Hombres: <7,0 Mujeres: <6,5	0 %	0 %
Plaquetas (10⁹/l)		
25 - <50	0 %	0 %
<25	0 %	<1 %
Leucocitos (10⁹/l)		
1,000 - 1,499	0 %	<1 %
<1,000	0 %	0 %
* Para criterios de clasificación: los sujetos se contaron una vez por prueba en la clasificación más elevada informada. Para que se incluyeran en este análisis, debía haber tanto un valor de laboratorio inicial como, al menos, un valor de laboratorio posinicial. Solo se incluyeron los sujetos cuyos valores empeoraron desde los valores iniciales. Las clasificaciones se basan en la tabla de la DAIDS del NIH para clasificar la gravedad de eventos adversos en sujetos pediátricos y adultos, versión 2.1, o en el límite de cambio predefinido (PDLC).		

INTERACCIONES:

No se han identificado interacciones medicamentosas según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir autorizado en virtud de esta EUA.

No se han realizado ensayos clínicos de interacción medicamentosa de molnupiravir con medicamentos concomitantes. El molnupiravir se hidroliza a n-hidroxicitidina (NHC) antes de llegar a la circulación sistémica. La captación y el metabolismo de NHC se median por las mismas vías involucradas en el metabolismo endógeno de la pirimidina. La NHC no es un sustrato de las principales enzimas metabolizadoras o los principales transportadores del fármaco. Ni el molnupiravir ni la NHC son inhibidores o inductores de las principales enzimas metabolizadoras o los principales transportadores del fármaco. Por lo tanto, se considera que el



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

potencial del molnupiravir o la NHC de interactuar con medicamentos concomitantes es poco probable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: oral

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO: El tratamiento debe administrarse dentro de los primeros 5 días de iniciados los síntomas

Dosis recomendada para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos

La dosis recomendada para el uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos autorizada en virtud de esta EUA es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos. No se ha establecido la seguridad y eficacia del molnupiravir cuando se administra por períodos superiores a los 5 días.

Si el paciente olvida una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas en que usualmente se toma la dosis, debe tomársela tan pronto como sea posible y reanudar su esquema de dosis normal. Si el paciente olvida una dosis por más de 10 horas, no debe tomarse la dosis omitida y debe en cambio tomar la siguiente a la hora habitual. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

CONDICIÓN DE VENTA: Con fórmula médica

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL: 12 meses a partir de su fabricación a una temperatura no mayor a 30°C en su envase original. La vida útil corresponderá a la codificada para Colombia por los acondicionadores secundarios autorizados en el presente acto administrativo

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR los artes de material de envase etiqueta y sticker allegados mediante radicado 20211293220 del 23 de diciembre de 2021, así mismo la Información para Prescribir e Inserto allegados mediante escrito bajo radicado No 20221024521 del 03 de febrero de 2022 del cual reposa fiel copia en el expediente (folios 3 a 23) en lo relacionado con los aspectos farmacológicos.

ARTÍCULO TERCERO: PÉRDIDA DE FUERZA EJECUTORIA. De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 del Decreto 1787 de 2020, el presente acto administrativo perderá su condición de obligatoriedad y dejará de surtir efectos, de pleno derecho, cuando el titular de la Autorización de Uso de Emergencia –ASUE- incumpla alguna de las siguientes obligaciones, frente a la calidad, seguridad y eficacia, y farmacovigilancia:

SEGURIDAD Y EFICACIA:

El titular se compromete a presentar y/o actualizar la información relacionada con los siguientes aspectos, con una periodicidad máxima de seis (6) meses, es decir mínimo 2 veces en un (1) año, y en la medida en que los nuevos datos estén disponibles:



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

1. Resultados de estudios clínicos de la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes vacunados y en pacientes que hayan presentado Covid-19.
2. El interesado debe realizar el seguimiento de una cohorte significativa de pacientes en Colombia para determinar en “vida real” la efectividad, seguridad y utilización de molnupiravir. Debe concertar el protocolo de investigación con el Invima y esto debe ser parte del Plan de Gestión de Riesgo (PGR).
3. Presentar oportunamente las enmiendas, análisis preliminares y definitivos de las evaluaciones de los comités de monitoreo de datos de los estudios en curso y nuevos.

FARMACOVIGILANCIA:

1. Se debe presentar (PSUR, PBRER).

CALIDAD: La periodicidad de envío de la información será cada tres (3) meses después de la concesión de la ASUE o tan pronto cuente con datos disponibles sobre el avance y desarrollo del producto

1. Debe reportarse al INVIMA cualquier cambio en el proceso de fabricación, instalaciones, especificaciones de calidad y metodologías analíticas, así como cualquier desviación en el proceso de fabricación del producto terminado
2. Debe proporcionar de manera inmediata al INVIMA cualquier dato o recomendación adicional que se genere y sea relevante para garantizar la calidad del producto
3. Los cambios en el proceso que se realicen post aprobación requieren de un ejercicio de comparabilidad analítica en al menos tres lotes de producto por establecimiento, soportados con resultados de liberación, pruebas de caracterización, validación de proceso y estudios de estabilidad comparativos
4. Debe realizar seguimiento a la aparición de nuevas impurezas que se lleguen a identificar, cuantificarlas e incluirlas en las especificaciones de producto terminado.
5. Complementar y actualizar periódicamente los estudios de estabilidad acelerada, natural y degradación forzada para el producto terminado por cada establecimiento fabricante – envasador que se encuentren aprobados. Tener en cuenta que debe desarrollar estudios de estabilidad con lotes industriales para respaldar la estabilidad fisicoquímica.
6. Presentar el complemento de la data para los estudios de comparabilidad entre los diferentes fabricantes y envasadores aprobados.



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

RESOLUCIÓN No. 2022003707 DE 3 de Febrero de 2022
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director técnico (E) 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 1787 de 2020, Decreto 710 de 2021, Decreto 1781 de 2021 y la Ley 1437 de 2011.

7. Allegar los certificados de análisis de producto terminado fabricados en los diferentes sitios de manufactura.
8. Actualizar los estudios de fotoestabilidad y complementarlos con estudios de degradación forzada al someter las muestras del producto a hidrólisis ácida, hidrólisis alcalina, tratamiento con peróxido, entre otros, por cada fabricante.
9. Proporcionar todos los informes de transferencia o validación de metodología analítica complementando el parámetro de precisión intermedia

ARTICULO CUARTO: PROHIBIR la promoción y publicidad, al igual que las existencias de muestras médicas o de obsequio del medicamento.

ARTICULO QUINTO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020, advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición, que deberá interponerse ante el Director 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. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SEXTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá, D.C., el 3 de febrero de 2022.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
EL DIRECTOR TÉCNICO(E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS