



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

RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

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 Radicado No. 20231010736 del 19 de Enero de 2023, la señora SILVIA GAVIRIA, actuando como representante legal suplente de la sociedad **MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS**, solicitó ante esta Dirección la renovación 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.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que, mediante el Decreto 1651 de 2022 se reguló el trámite y otorgamiento de las Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia -ASUE, para 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 el Decreto 1651 de 2022 *“Por el cual se expide el reglamento técnico de emergencia para el trámite de Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE de medicamentos de síntesis química y biológicos y se dictan otras disposiciones”*, establece en su artículo 10:

“Renovación de la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia. La renovación de la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia será solicitada ante INVIMA con una antelación no mayor a treinta (30) días calendario a su vencimiento, la cual será otorgada de forma automática, conforme al procedimiento que defina para ello el INVIMA, para lo cual se allegará:

10.1 Formato de solicitud de renovación automática definido por el INVIMA, debidamente diligenciado.

10.2 Informe de cumplimiento de obligaciones adquiridas, al igual que del cronograma de actividades para la entrega de información.

10.3 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente, cumpliendo con lo establecido en el literal f) del numeral 7.1 del artículo 7 del presente Decreto.

(...)

Parágrafo 1. No podrá renovarse la ASUE que haya incumplido más del 50% de los compromisos establecidos en el acto administrativo expedido inicialmente o no haya reportado al INVIMA los cambios o actualizaciones en la información técnica del producto, según lo establecido en el numeral 15.1, literales b), e) y f).

(...)



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

**RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE
EMERGENCIA – ASUE**

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

Parágrafo 3. Los titulares de las Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia otorgadas bajo la vigencia del Decreto 1787 de 2020 podrán optar por la renovación de dichos actos administrativos en los términos y condiciones del presente decreto.

(...)"

Que, de acuerdo con lo anterior, se evidencia que la solicitud fue allegada bajo los términos legales establecidos en el artículo 10, y conforme a lo establecido en el parágrafo 3 del citado Decreto, procede evaluar esta intensión de renovación.

Que revisada la solicitud de renovación y la verificación del cumplimiento de los compromisos en relación con lo indicado en el parágrafo primero del citado decreto, se evidencia:

Que, durante la vigencia de la Autorización De Uso De Emergencia ASUE 2022-000007, el titular ha demostrado continuidad de las etapas de desarrollo del medicamento allegando respuesta a algunos compromisos de seguridad y eficacia, así como una comunicación constante con esta agencia en cuanto a las actualizaciones de la información de seguridad y eficacia.

Que el interesado cumplió y allegó la información correspondiente a 6 de los 9 compromisos de la sección de calidad de la Resolución No. 2022003707 de 3 de febrero de 2022, por la cual se Otorgó la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia-ASUE, igualmente ha venido dando cumplimiento a otros compromisos sostenidos con esta entidad para modificaciones posteriores.

Que el usuario, durante la vigencia de la autorización de uso de emergencia, ASUE 2022-000007 ha demostrado continuidad de las etapas de desarrollo del medicamento y comunicación constante con esta agencia en los ajustes o variaciones realizadas en el proceso de fabricación, instalaciones, controles en producción, operaciones de manufactura, equipos, especificaciones de calidad, metodologías analíticas, validación del proceso y estabilidad fisicoquímica de la sustancia activa o del producto terminado; cambios que han demostrado mantener la consistencia y robustez de los procesos de fabricación y la calidad del producto a través de los debidos protocolos, análisis de lotes, certificados analíticos, análisis de riesgos, calificaciones, validaciones y estudios comparativos requeridos por esta entidad.

Que a la fecha los fabricantes registrados para producto terminado cuentan con certificados o soporte de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para la realización de las actividades descritas.

Que a la fecha los acondicionadores secundarios locales cuentan con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para la realización de las actividades descritas.

Que mediante Resolución No. 2022022773 de 15 de Julio de 2022, el Invima concedió la ampliación de vida útil a 18 meses.

Que los artes de material de envase, etiqueta y sticker, allegados mediante Radicado No. 20231010736 del 19 de enero de 2023, cumplen con el Decreto 1787 de 2020.

Que la Información para prescribir e inserto versión. Usfshcp-mk4482-c-2112r000 allegados corresponden a los mismos aprobados mediante Resolución 2022032410 de 6 de septiembre de 2022.

Que una vez revisada la información allegada en el radicado 20231010736 del 24/01/2023 que soporta la solicitud de renovación para la ASUE del producto LAGEVRIO® 200MG CAPSULAS – MOLNUPIRAVIR, se evidencia que durante la vigencia de la ASUE 2022-000007 se dio cumplimiento a los compromisos



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

**RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE
EMERGENCIA – ASUE**

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

generados desde el grupo de farmacovigilancia, establecidos mediante la Resolución No. 2022003707 de 3 de Febrero de 2022.

En mérito de lo expuesto, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: RENOVAR LA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE, por el término de un (1) año a:

PRODUCTO: LAGEVRIO 200 mg CAPSULA

AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA No. ASUE 2022-000007-R1

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:

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 dura contiene Molnupiravir 200mg

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsula dura

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



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

**RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE
EMERGENCIA – ASUE**

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

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.

RESTRICCIÓN DE USO:

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.

CONTRAINDICACIONES:

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

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 Embriofetal

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 médico tratante debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada. El molnupiravir está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el médico haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante el embarazo, el médico tratante 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.

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 [consulte el Recuadro].



RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

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.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los datos de estudios 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.

En un estudio de reproducción en animales, la administración oral de molnupiravir a ratas preñadas durante el período de organogénesis resultó en letalidad embriofetal y teratogenicidad a 8 veces las exposiciones en seres humanos al NHC (N-hidroxicitidina) con la dosis humana recomendada (RHD, por sus siglas en inglés) y un crecimiento fetal reducido a ≥ 3 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD. La administración oral de molnupiravir a conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo una reducción del peso corporal fetal a 18 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de referencia de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados maternos y fetales adversos, que incluyen preclamsia, eclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embriofetal (EFD, por sus siglas en inglés) en ratas, se administró molnupiravir por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 100, 250 o 500 mg/kg/día desde los días de gestación (Gestación Day, DG) 6 a 17. También se administró molnupiravir por vía oral a ratas preñadas en dosis de hasta 1,000 mg/kg/día desde los GD 6 a 17 en un estudio preliminar de EFD. Las toxicidades del desarrollo incluyeron pérdidas posteriores a la implantación, malformaciones del ojo, riñón y esqueleto axial, y variaciones en las costillas con la dosis de 1,000 mg/kg/día (8 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) y disminución del peso corporal fetal y retraso de la osificación con ≥ 500 mg/kg/día (3 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). No hubo toxicidades en el desarrollo con ≤ 250 mg/kg/día (menos que la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron disminución del consumo de alimentos y pérdida de peso corporal, lo que resultó en el sacrificio temprano de dos de dieciséis animales en la dosis de 1,000 mg/kg/día, y disminución del aumento de peso corporal en la de 500 mg/kg/día.

En un estudio de EFD en conejos, se administró molnupiravir por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0, 125, 400 o 750 mg/kg/día desde los GD 7 a 19. La toxicidad en el desarrollo se limitó a la reducción del peso corporal fetal con





**RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE
EMERGENCIA – ASUE**

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

750 mg/kg/día (18 veces las exposiciones humanas a NHC con la RHD). No hubo toxicidades en el desarrollo con ≤ 400 mg/kg/día (7 veces la exposición en seres humanos al NHC con la RHD). Las toxicidades maternas incluyeron reducción del consumo de alimentos y aumento del peso corporal, y producción fecal anormal con 750 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró molnupiravir por vía oral a ratas hembra en dosis de hasta 500 mg/kg/día (similar a la exposición en seres humanos al NHC con la RHD) desde el GD6 hasta el día de lactancia 20. No se observaron efectos en las crías.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de molnupiravir o sus metabolitos en la leche humana. Se detectó NHC en el plasma de crías amamantadas de ratas en período de lactancia a las que se administró Molnupiravir (consulte Datos). Se desconoce si molnupiravir tiene un efecto en lactantes que reciben leche materna o efectos en la producción de leche.

En función de la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas en lactantes con molnupiravir, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir.

Datos

Cuando se administró molnupiravir a ratas lactantes en dosis ≥ 250 mg/kg/día en el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se detectó NHC en plasma de crías amamantadas.

Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Según estudios en animales, molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba para la Detección del Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado

Métodos Anticonceptivos

Mujeres

Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir.

Hombres

Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que molnupiravir afecte a los bebés de hombres tratados con molnupiravir. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera correcta y constante durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de molnupiravir. Se desconoce el riesgo después de los tres meses posteriores a la última dosis de molnupiravir. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses.

Molnupiravir fue equívoco (ni claramente positivo ni negativo) en un ensayo de mutagenicidad in vivo de reticulocitos y glóbulos rojos que se usan para reflejar los efectos previos en las células madre hematopoyéticas en la médula ósea. Molnupiravir no fue mutagénico cuando se evaluó en un segundo ensayo in vivo de hígado (células somáticas) y médula ósea (células somáticas y células madre) de ratas transgénicas a las que se administró molnupiravir durante 28 días. A diferencia de las células somáticas, las células germinales (óvulos y espermatozoides) pasan información



**RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE
EMERGENCIA – ASUE**

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

genética de generación en generación. Un estudio planificado de células germinales testiculares masculinas de ratas transgénicas evaluará el potencial del molnupiravir para afectar a las crías de los machos tratados.

Uso Pediátrico

Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Se observó toxicidad en huesos y cartílagos en un estudio de toxicología de dosis repetidas de 3 meses en ratas. No se han establecido la seguridad y la eficacia del molnupiravir en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

En el estudio MOVE-OUT, no hubo diferencias en la seguridad y tolerabilidad entre los pacientes ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes que fueron tratados con molnupiravir. No se recomienda hacer ajuste de dosis en función de la edad. La farmacocinética de NHC fue similar en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosificación en pacientes con algún grado de insuficiencia renal. La depuración renal no es una vía de eliminación significativa para NHC. La insuficiencia renal leve o moderada no tuvo un impacto significativo en la farmacocinética de NHC. Aunque la farmacocinética de NHC no se ha evaluado en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² o en diálisis, no se espera que la insuficiencia renal grave y la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) tengan un efecto significativo en la exposición a NHC.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que no se espera que la eliminación hepática sea una vía principal de eliminación de NHC; por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la exposición a NHC.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos

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.



**RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE
EMERGENCIA – ASUE**

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

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).

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

	Molnupiravir N = 710	Placebo N = 701
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 laboratorio 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.

INTERACCIONES:

No se han identificado interacciones farmacológicas en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia del molnupiravir autorizado en virtud de este ASUE. No se han realizado ensayos clínicos sobre la interacción farmacológica del molnupiravir con medicación concomitante, incluidos otros tratamientos para la COVID19 de leve a moderada.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: oral

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

El tratamiento debe administrarse dentro de los primeros 5 días de iniciados los síntomas
Posología para uso de emergencia de molnupiravir en pacientes adultos

La posología en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos.

Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2.

El Molnupiravir no está autorizado para su uso durante más de 5 días consecutivos, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Si el paciente omite una dosis de molnupiravir dentro de las 10 horas del momento en que se toma habitualmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar el esquema de administración de dosis normal. Si el paciente omite una dosis por más de 10 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regular. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida.

En caso de que un paciente requiera hospitalización después de comenzar el tratamiento con molnupiravir, el paciente puede completar todo el ciclo de tratamiento de 5 días a criterio médico tratante.



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

RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas

No se recomienda ajustar la dosis en función de la insuficiencia renal o hepática o en pacientes geriátricos.

CONDICIÓN DE VENTA: Bajo fórmula médica.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL: 18 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), sticker, información para prescribir versión e inserto versión No.Usfshcp-mk4482-c-2112r000, allegados mediante radicado 20231010736 del 19 de enero de 2023.

ARTÍCULO TERCERO: PÉRDIDA DE FUERZA EJECUTORIA. De acuerdo con lo establecido en el artículo 16 del Decreto 1651 de 2022, 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 las siguientes obligaciones frente a la calidad, seguridad y eficacia:

Compromisos 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:

1. Continuar allegando los 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.

Compromisos de 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 continuar reportando 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. Allegar documento de Revisión Anual de Producto con el fin de evidenciar cambios y análisis post-aprobación.
3. Allegar análisis de riesgos en el cual se analice las posibles impurezas elementales, orgánicas e inorgánicas que se puedan presentar derivadas del proceso, excipientes, equipos, etc.
4. Complementar y actualizar periódicamente los estudios de estabilidad acelerada, natural y degradación forzada para el producto terminado por cada establecimiento fabricante – envasador que se encuentran en curso.

Página 9 de 10





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

RESOLUCIÓN No. 2023006062 DE 17 de Febrero de 2023
POR LA CUAL SE RENUEVA DE FORMA AUTOMÁTICA UNA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE

El director 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, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1651 de 2022 y la Ley 1437 de 2011.

Compromisos de Farmacovigilancia:

1. Continuar con el sometimiento de los PSUR/PBRER.
2. En caso de presentarse actualización del PGR para el producto LAGEVRIO, la misma debe ser allegada para la evaluación correspondiente según lo establecido en la Resolución 213 de 2022.

ARTICULO CUATRO: NOTIFICAR, por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que el interesado deberá interponer por el apoderado o Representante Legal, 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 hábiles siguientes a su notificación, en los términos señalados en artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo Ley 1437 de 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTÍCULO QUINTO. La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 17 de Febrero 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: jtarazona, Técnico: plealr Revisó: elopez