



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 DE 2022 Quinta parte

SESIÓN EXTRAORDINARIA 10 DE JUNIO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACION DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 LAGEVRIO® 200MG CÁPSULAS

Expediente : 20219428

Radicado : 20211293220 / 20221056310

Fecha : 07/04/2022

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Tipo de Trámite: ASUE

Composición:

Cada cápsula contiene 200 mg de Molnupiravir

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: (Aprobadas)

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:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

- " 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: (Aprobadas)

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2022003707 del 03 de febrero de 2022, en el sentido de:

- Revoque el Artículo Tercero de la Resolución No. 2022003707 de 3 de febrero de 2022 únicamente el ítem SEGURIDAD Y EFICACIA y en su lugar se resuelva lo siguiente:

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, en la medida en que los nuevos datos estén disponibles:

1. *En la medida que surjan más datos el interesado se compromete a presentar información sobre eficacia y seguridad.*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera importante que el titular del ASUE asuma el compromiso de realizar seguimiento de efectividad, seguridad y uso de su producto en Colombia. Por lo que la Sala aclara el Artículo Tercero de la Resolución No. 2022003707 de 3 de febrero de 2022 en los siguientes términos:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





El titular se compromete a presentar y/o actualizar la información de eficacia, efectividad, seguridad y uso del medicamento, con una periodicidad mínima de 6 meses (PSUR) o antes, si la alerta de la información lo amerita. En todo caso, cada informe debe tener un apartado en el que se discrimine la información recolectada en Colombia.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 KCONVAC SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells), Inactivated

Expediente : 20226182
Radicado : 20221073841
Fecha : 29/04/2022
Interesado : Earlogic S.A.S
Tipo de Trámite: ASUE

Composición: Cada vial contiene 100 U* de SARS-CoV-2 Inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

KCONVAC está indicado para la inmunización activa para prevenir el COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 en personas mayores de 18 años.

Contraindicaciones:

Sujetos con reacciones alérgicas conocidas a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con enfermedades agudas, enfermedades crónicas graves y enfermedades crónicas en la etapa de ataque agudo o fiebre.

Sujetos con epilepsia incontrolada u otras enfermedades neurológicas progresivas.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

La vacuna se administrará con precaución a los sujetos con antecedentes familiares o individuales de convulsiones o aquellos con enfermedades crónicas, epilepsia, alergias, lactancia, mujeres embarazadas.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Agite bien el recipiente de la vacuna antes de usar. No use la vacuna si el embalaje presenta anomalías, como grietas, materias extrañas, grumos que no se dispersan al agitar y etiqueta poco clara.

La vacuna debe usarse inmediatamente después de la apertura.

La inyección intravenosa está estrictamente prohibida. Asegúrese de que la aguja no atraviese el vaso sanguíneo.

Debe disponerse de adrenalina para primeros auxilios en caso de reacciones alérgicas graves. Se observará a los receptores durante al menos 30 minutos en el lugar después de la inyección.

El efecto de inmunización de la vacuna puede verse afectado en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

La congelación está estrictamente prohibida.

Embarazo y Lactancia

No se ha estudiado el impacto de esta vacuna sobre la reproducción animal. En la actualidad, se desconoce el efecto de esta vacuna en el feto de mujeres embarazadas. Por lo tanto, las mujeres embarazadas deben recibir la vacuna solo cuando sea absolutamente necesario.

No está claro si la vacuna se secreta a través de la leche materna. Teniendo en cuenta que muchos medicamentos pueden secretarse a través de la leche materna, se debe tener especial precaución al administrar esta vacuna a mujeres lactantes.

Se recomienda a las mujeres embarazadas y lactantes que busquen consejo médico antes de usar esta vacuna.

Reacciones adversas:

Los datos preliminares de los ensayos clínicos de Fase I y Fase II muestran que la incidencia de reacciones adversas sistémicas causadas por esta vacuna oscila entre 6,00%-11,00%.

Específicamente, reacciones adversas de Grado 1 entre 5,00%-11,00%, reacciones adversas de Grado 2 entre 0,00%-2,00%. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, dolor muscular, dolor de cabeza, tos, disnea, anomalías mucocutáneas y lasitud y adinamia. La incidencia de reacciones adversas locales causados por esta vacuna oscila entre 8,00%-18,00%. Específicamente, reacciones adversas de

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado 1 entre 8,00%-18,00%, y reacciones adversas de Grado 2 entre 0,00%-1,00%. Los síntomas locales incluyen induración, hinchazón, enrojecimiento, dolor y prurito. No se han observado efectos o reacciones adversas de Grado 3 o superior. No existen diferencias estadísticas en la incidencia y gravedad de las reacciones adversas entre el grupo de la vacuna y el grupo de placebo.

Las reacciones leves mencionadas anteriormente (pueden ser más fuertes en algunos casos) pueden ocurrir después de la inyección de esta vacuna, que generalmente se pueden aliviar espontáneamente sin un tratamiento particular. Si es necesario, se puede administrar un tratamiento sintomático adecuado bajo la supervisión del médico.

Interacciones:

No hay datos en países extranjeros sobre la interacción entre esta vacuna (dosis única) y otras vacunas administradas al mismo tiempo. No hay resultados de ensayos clínicos disponibles para la vacuna en combinación con otras vacunas de inmunización para niños o vacunas para niños de rutina.

Se debe notificar al médico cualquier medicamento que se esté tomando o que esté tomando recientemente, incluidos los medicamentos de venta libre.

Incompatibilidad: esta vacuna no debe mezclarse con las otras vacunas en la misma jeringa.

Vía de administración: Inyección intramuscular en el músculo deltoides externo de la parte superior del brazo.

Dosificación y Grupo etario:

Deben administrarse dos dosis para la inmunización primaria. La segunda dosis se administra preferiblemente con un intervalo de 28 días después de la primera dosis.

Grupo etario: KCONVAC está indicado para la inmunización activa para prevenir el COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 en personas mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221073841 versión 01-2022

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información allegada por el interesado no difiere sustancialmente de la allegada por otro interesado para el mismo producto en el radicado 20211122199, sobre el que se emitió concepto en el Acta 13 de 2021 Numeral 3.1.2.1. Por consiguiente, la Sala ratifica el concepto de la siguiente manera:

1. Evaluación farmacológica:

- En cuanto a los estudios preclínicos, no presenta lo relacionado con toxicidad reproductiva.
- En cuanto a los estudios clínicos: Presentan un estudio fase I / II, la fase I incluyó 60 voluntarios dividido en tres grupos para evaluación de dosis de 5 y 10 microgramos de la vacuna o placebo. La fase II incluyó 500 sujetos para evaluar dosis de 5 y 10 microgramos de la vacuna o placebo y un intervalo entre dosis de 14 y 28 días y se encontró que ambas dosis producen una respuesta inmune robusta, sin que se hayan evaluado desenlaces de relevancia clínica y que el mejor intervalo de dosificación es de 28 días. No se evidenciaron problemas de seguridad diferentes a los conocidos para vacunas de la misma plataforma. Los resultados de los marcadores inmunológicos deben ser respaldados con estudios clínicos que evidencien el beneficio en desenlace de relevancia clínica que modifiquen el curso de la enfermedad tales como: Prevención de la infección o menos severidad de la misma, ingreso hospitalario, requerimiento de oxígeno suplementario, transferencia y tiempo de estancia en UCI y mortalidad.

El interesado no presenta resultados del estudio fase III, y solo presenta protocolo para inicio de esta fase el cual se encuentra en periodo de reclutamiento; se propone incluir 28.000 voluntarios; por ahora no se presentan resultados.

De acuerdo con lo anterior, la Sala solicita al interesado que complemente la información del estudio preclínico de toxicidad reproductiva y presente información clínica adicional, incluidos los resultados del estudio fase III en curso.

2. Farmacovigilancia:

Una vez evaluada la versión 0.2 del PGR para la vacuna KCONVAC SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells), Inactivated, se solicita allegar en idioma español los siguientes documentos:

Cuestionarios de seguimiento de eventos adversos.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen del Plan de Gestión de riesgo (PGR)

Protocolo y cronograma del estudio fase IV propuesto dentro de las actividades de farmacovigilancia adicional.

3. Calidad:

En cuanto a los aspectos de calidad, el interesado debe responder los requerimientos que se detallarán en el Acto Administrativo.

3.1.2.2 Evusheld® Solución para Inyección de 100 mg/mL

Expediente : 20228236
Radicado : 20221096441 / 20221110682
Fecha : 08/06/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia SAS

Composición: Cada vial contiene 150 mg de tixagevimab en 1.5 mL, 150 mg de cilgavimab en 1.5 mL

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Profilaxis previa a la exposición de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y población pediátrica (12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg):

- que no estén en la actualidad infectados con SARS-CoV-2 y que no tuvieron una exposición reciente conocida a una persona infectada con SARS-CoV-2, y
- que tengan un deterioro inmunitario demoderado a grave debido a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunodepresores y que no puedan desarrollar una respuesta inmunitaria satisfactoria a la vacunación contra el COVID-19, o
- Para quienes no se recomienda la vacunación con ninguna vacuna contra la COVID-19 disponible, de acuerdo con el esquema aprobado o autorizado, debido a antecedentes de reacciones adversas graves (por ejemplo, reacción alérgica grave) a una(s) vacuna(s) contra la COVID-19 y/o componente(s) de la vacuna contra el COVID-19.

Contraindicaciones:

Personas con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad incluida anafilaxia

En raras ocasiones se observaron reacciones de hipersensibilidad serias, incluida la anafilaxia, con otros anticuerpos monoclonales IgG1. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente importante o anafilaxia, debe suspender de forma inmediata la administración y empezar los medicamentos adecuados o el tratamiento de apoyo.

Trastornos hemorrágicos clínicamente importantes

Al igual que con cualquier otra inyección intramuscular, EVUSHELD® se debe administrar con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas (tabla 2) están organizadas por la categoría de órgano, aparato o sistema (SOC) de MedDRA.

Dentro de cada SOC, los términos preferentes se ordenan por frecuencia decreciente y luego por gravedad decreciente. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy infrecuente ($< 1/10.000$) y no conocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas

MedDRA SOC	Término preferente	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad*	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Reacción relacionada con la inyección	Poco frecuente
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacciones en el lugar de la inyección*	Frecuente

* Términos agrupados: hipersensibilidad (incluye erupción cutánea y urticaria); reacción en el lugar de inyección (incluye dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección e induración en el lugar de inyección).

Población pediátrica

No existen datos disponibles para pacientes pediátricos <18 años

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Interacciones:

Tixagevimab y cilgavimab no se excretan por vía renal ni se metabolizan por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, las interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450 son poco probables.

Vía de administración: Inyección intramuscular (IM)

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 300mg de EVUSHELD®, administrados en dos inyecciones distintas de 1.5 mL, consecutivas, de:

- 150mg de tixagevimab
- 150mg de cilgavimab

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EVUSHELD® en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Se espera que los esquemas de dosificación recomendados den como resultado exposiciones séricas comparables de tixagevimab y cilgavimab en personas de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40kg como se observa en adultos, ya que se incluyeron adultos con un peso corporal similar en los ensayos clínicos PROVENT y STORM CHASER.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta solicitud de evaluación de una asociación de 150 mg de tixagevimab en 1.5 ml con 150 mg de cilgavimab en 1.5 ml, anticuerpos monoclonales dirigidos a proteína Spike en la indicación “ Profilaxis previa a la exposición de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y población pediátrica (12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg):

- que no estén en la actualidad infectados con SARS-CoV-2 y que no tuvieron una exposición reciente conocida a una persona infectada con SARS-CoV-2, y

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- que tengan un deterioro inmunitario demoderado a grave debido a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunodepresores y que no puedan desarrollar una respuesta inmunitaria satisfactoria a la vacunación contra el COVID-19, o
- Para quienes no se recomienda la vacunación con ninguna vacuna contra la COVID-19 disponible, de acuerdo con el esquema aprobado o autorizado, debido a antecedentes de reacciones adversas graves (por ejemplo, reacción alérgica grave) a una(s) vacuna(s) contra la COVID-19 y/o componente(s) de la vacuna contra el COVID-19”.

Soporta la indicación en un desarrollo preclínico y clínico. Presenta estudios preclínicos sobre mecanismo de acción, farmacocinética, toxicología, inmunogenicidad e inmunotoxicidad, pero no presenta estudios de toxicidad reproductiva. Los estudios clínicos que presenta se encuentran en curso y son realizados con pacientes no vacunados y sin infección previa; el estudio PROVENT que incluyó 3460 pacientes que recibieron el medicamento y 1737 placebo y el estudio STORM CHASER que incluyó 749 pacientes que recibieron medicamento y 372 placebo, se planea un seguimiento de 83 días.

El resultado primario de eficacia para Covid-19 sintomático PCR positivo en el estudio PROVENT evidenció diferencia estadísticamente significativa versus placebo, sin embargo, el estudio carece de poder para demostrar beneficios en variables de mayor relevancia clínica como Covid-19 severo, hospitalización, ingreso a UCI, necesidad de soporte ventilatorio o muerte, que son las de mayor interés en el actual momento de la pandemia; así mismo, hay limitada información de eficacia del medicamento en pacientes que ya han tenido la infección y/o han sido vacunados.

Con respecto al estudio STORM CHASER el criterio de valoración principal incluyó a todos los participantes independientemente del estado de la RT-PCR del SARS-CoV-2 al inicio del estudio, no mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de desarrollar COVID-19 sintomático con AZD7442 en comparación con el placebo.

Adicionalmente, el perfil de seguridad encontrado es similar a al descrito para anticuerpos monoclonales, sin embargo, no se puede descartar el riesgo eventos cardiacos y tromboembólicos, que el propio interesado señala que deben ser monitoreados en postmercado como tampoco se puede descartar el riesgo potencial de enfermedad exacerbada dependiente de anticuerpos.

El interesado allega un estudio retrospectivo que sugiere eficacia del medicamento en pacientes inmunocomprometidos o con factores de riesgo de complicaciones por Covid-19 con las limitaciones propias del diseño metodológico utilizado y otras que

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

el propio interesado reconoce, cuando finaliza señalando que no se pudo evaluar el momento óptimo del medicamento en relación con la administración de la vacuna, ni identificar la población objetivo óptima para recibir el medicamento.

Por todo lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre la real eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta, por lo que se solicita al interesado allegar evidencia clínica adicional en la población referida, con adecuado diseño metodológico, mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento, que permitan una adecuada evaluación del balance beneficio-riesgo.

3.4.1.1 LAGEVRIO® 200MG CÁPSULAS

Expediente : 20219428
Radicado : 20221025572
Fecha : 04/02/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Tipo de Trámite: ASUE

Composición:
Cada cápsula contiene 200 mg de Molnupiravir

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: (Aprobadas)

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- " Para iniciar tratamiento posterior a los 5 días de inicio de los síntomas.
- " Que hayan presentado un episodio previo de covid-19.

Contraindicaciones: (Aprobadas)

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

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones adversas
- Modificación de Interacciones
- Información para prescribir e inserto Versión usfshcp-mk4482-c-2112r000

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

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.

Tome molnupiravir tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas.

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.

Molnupiravirno 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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 del proveedor de atención médica.

Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas

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

Nuevas precauciones y advertencias:

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

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 embrionofetal 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). Al considerar usar molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada. Molnupiravir solo se puede recetar a una persona embarazada después de que el proveedor de atención médica que emite recetas haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar molnupiravir durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada [consulte el Recuadro]. Existen riesgos maternos y fetales asociados con la COVID-19 no tratada en el embarazo (consulte Consideraciones Clínicas).

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





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

La COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados maternos y fetales adversos, que incluyen preeclampsia, 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 (Gestation 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 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 genética de generación en generación. Un estudio planificado de células germinales

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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.

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Al considerar usar molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada. El molnupiravir está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar molnupiravir durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada. Informar a las personas con potencial para procrear sobre el posible riesgo para un feto y aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final [consulte Uso en Poblaciones Específicas. 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].

Toxicidad en Huesos y Cartílagos

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

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas de los 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



principalmente en un análisis de sujetos con seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 en sujetos no hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT).

La seguridad del molnupiravir se evaluó en función de un análisis de un ensayo de Fase3, doble ciego, (MOVE-OUT) en el que 1,411 sujetos no hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) durante un máximo de 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban en la intervención del estudio o dentro de los 14 días de la finalización/discontinuación de la intervención del estudio. La discontinuación de la intervención del estudio debido a un evento adverso se produjo en El 1 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron molnupiravir y en el 10 % de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos graves estuvieron relacionados con la COVID-19. Se produjeron eventos adversos que provocaron la muerte en 2 (<1 %) sujetos que recibieron molnupiravir y en 12 (2 %) sujetos que recibieron placebo. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas). 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

Nuevas 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 COVID-19 de leve a moderada.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado en el apartado de posología propone el siguiente texto *“Tome molnupiravir tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas”*, lo cual puede generar confusión, inducir un uso inapropiado del medicamento, sin recomendación médica, ni diagnóstico confirmado de Covid-19, en pacientes no incluidos en la indicación.

En relación a las modificaciones que sugieren un posible uso durante el embarazo a discreción del médico tratante y en acuerdo con la paciente, el interesado no aporta información que permita concluir en cuáles condiciones el medicamento podría ser usado durante el embarazo, por tanto, la Sala recomienda mantener el énfasis en no utilizar el medicamento durante el embarazo y no aprobar los textos propuestos por el interesado en este apartado, por cuanto, son innecesarios y pueden inducir a confusión, error y uso inadecuado del medicamento.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de la siguiente manera:

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

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.

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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.

Ajustes de Dosis en Poblaciones Específicas

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

Nuevas precauciones y advertencias:

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

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 embrionofetal 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 Embrionofetal Asociado con la Enfermedad

La COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados maternos y fetales adversos, que incluyen preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Datos

Datos en Animales

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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 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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 [consulte Uso en Poblaciones Específicas]. 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].

Toxicidad en Huesos y Cartílagos

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

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas de los 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. 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

Nuevas 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

farmacológica del molnupiravir con medicación concomitante, incluidos otros tratamientos para la COVID-19 de leve a moderada.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescribir y el anexo al presente concepto adicionando lo pertinente sobre farmacovigilancia en los siguientes términos:

Reportar cualquier evento adverso grave posterior a la vacunación directamente al responsable del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública- (SIVIGILA) de su institución para que este lo reporte al Instituto Nacional de Salud (INS).

Adicionalmente, reportar cualquier evento adverso leve posterior a la vacunación directamente al programa de farmacovigilancia de su institución, para que los mismos realicen el reporte al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA

Expediente : 20205136
Radicado : 20221051556
Fecha : 01/04/2022
Interesado : Moderna Switzerland GMBH.
Tipo de Trámite: ASUE

Composición:

Una dosis (0,5 mL) contiene 100 microgramos de ARN mensajero (ARNm) (encapsulado en nanopartículas lipídicas SM-102).

ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: (Aprobadas)

Spikevax está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 años de edad y mayores.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: (Aprobadas)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir e inserto Versión marzo 2022

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración
Posología

Pauta inicial de vacunación

Personas de 12 años de edad y mayores

Spikevax se administra en una serie de 2 (dos) dosis de 100microgramos (0,5ml cada una).

Niños de 6 a 11 años de edad

Spikevax se administra en una serie de 2 (dos) dosis de 50 microgramos (0,25ml cada una).

Se recomienda administrar la segunda dosis 28 días después de la primera dosis

Personas gravemente inmunocomprometidas de 12 años de edad y mayores

Puede administrarse una tercera dosis (0,5ml, 100microgramos) al menos 28 días después de la segunda dosis a personas que estén gravemente inmunocomprometidas.

Dosis de refuerzo

Personas de 12 años de edad y mayores

A las personas de 12 años de edad y mayores se les puede administrar una dosis de refuerzo (0,25ml que contienen 50microgramos de ARNm, esto es, la mitad de la dosis de la pauta inicial) de Spikevax por vía intramuscular cuando hayan transcurrido al menos 3 meses desde la segunda dosis. La decisión de a quién y cuándo administrar una tercera

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

dosis de Spikevax se debe tomar sobre la base de los datos disponibles de eficacia, teniendo en cuenta los escasos datos sobre la seguridad.

Intercambiabilidad

Pauta inicial de vacunación

No se ha establecido la intercambiabilidad de Spikevax con otras vacunas frente a la COVID-19 para completar la pauta inicial. Las personas que hayan recibido una dosis de Spikevax (0,5ml, 100 microgramos) deberán recibir una segunda dosis de Spikevax (0,5ml, 100microgramos) para completar la pauta inicial de vacunación.

Los niños de 6 a 11 años que hayan recibido una dosis de Spikevax (0,25ml, 50microgramos) deberán recibir una segunda dosis de Spikevax (0,25ml, 50microgramos) para completar la pauta inicial de vacunación.

Dosis de refuerzo para personas de 18 años de edad y mayores

Se les puede administrar una dosis de refuerzo (0,25ml) de Spikevax a modo de dosis de refuerzo heteróloga para completar la pauta inicial con otra vacuna autorizada o aprobada frente a la COVID-19. La población que reúne los requisitos y el intervalo de administración para la dosis de refuerzo heteróloga son los mismos que los autorizados para una dosis de refuerzo de Spikevax.

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Spikevax en niños y adolescentes de menos de 6 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada de ≥ 65 años de edad.

Forma de administración

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular. El lugar más adecuado es el músculo deltoides del brazo. No administrar esta vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica. La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos. Con respecto a las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna. Para consultar las instrucciones de descongelación, manipulación y eliminación de la vacuna.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado soporta solicitud en argumentación basada en

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





la eficacia y seguridad demostradas del esquema inicial de dos dosis en mayores de 18 años, seguridad de dosis de refuerzo en mayores 18 años, utilidad del amplio uso post-comercialización a la fecha; el uso en adolescentes (12 a 18 años) se aprobó con base en seroconversión o incremento de títulos de anticuerpos similares a los producidos en adultos jóvenes (18 a 25 años); para la dosis de refuerzo propone modelo de predicción de respuesta de anticuerpos, sin embargo, no anexa evidencia clínica que sustente la efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo en el grupo etario e intervalo de administración propuestos. De acuerdo con lo anterior, la Sala solicita al interesado que allegue evidencia clínica de eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA en el grupo etario y esquema posológico propuestos.

3.5.2 VACUNA CONTRA EL COVID-19 (CHADOX1-S* RECOMBINANTE O AZD1222)-VAXZEVRIA

Expediente : 20197525
Radicado : 20221059134 / 20221084417
Fecha : 12/05/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Una dosis (0,5 ml) contiene Vacuna contra el COVID-19 (ChAdOx1-S* recombinante) 5 × 1010 partículas virales (vp)

*Vector de adenovirus de chimpancé, de replicación deficiente, recombinante, que codifica la glucoproteína de SARS-CoV-2 Spike (S). Se produce en células de riñón embrionario humano genéticamente modificadas (HEK) 293.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Aprobadas)

La Vacuna de AstraZeneca contra el COVID-19 está indicada para la inmunización activa de individuos con edad 18 años para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19).

Contraindicaciones: (Aprobadas)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aquellos pacientes que han experimentado trombosis venosa y/ o arterial mayor en combinación con trombocitopenia tras la vacunación con cualquier vacuna COVID- 19. Personas que han experimentado previamente episodios de síndrome de fuga capilar.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID 004494759 Versión 10.0
- Información para prescribir Clave 2-2022
- Actualización del cronograma de respuesta a compromisos post aprobación.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El ciclo de vacunación primario de Vaxzevria consta de dos dosis separadas de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se debe administrar entre 4 y 12 semanas después de la primera dosis.

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de Vaxzevria completen el esquema primario vacunación con Vaxzevria.

Se puede administrar una dosis de refuerzo (tercera dosis) de 0,5 ml a personas que previamente hayan recibido el esquema de vacunación primaria con Vaxzevria o con otra vacuna contra COVID-19 autorizada. La tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de completar el esquema de vacunación primario.

Poblaciones especiales

Población de adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis en adultos mayores con edad ≥ 65 años.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Vaxzevria en niños y adolescentes (con edad < 18 años). No hay datos disponibles.”

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones o advertencias

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema después de la administración de Vaxzevria.

Siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico y supervisión apropiados en caso de que ocurra un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Una dosis adicional de la vacuna no debería administrarse a aquellos que han experimentado una reacción adversa de hipersensibilidad severa después de haber aplicado una dosis previa de Vaxzevria.

Enfermedad coexistente

Al igual que con otras vacunas, la administración de Vaxzevria se debe posponer en personas que sufran una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, tal como un resfriado, y/o fiebre baja no debe retrasar la vacunación.

Tromboembolismo y trombocitopenia

Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, tras la vacunación con Vaxzevria durante el uso posterior a la autorización. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia. La mayoría de los acontecimientos ocurrieron en los primeros 21 días después de la vacunación y algunos acontecimientos tuvieron un desenlace fatal. Las tasas de notificación después de la segunda dosis son más bajas que después de la primera dosis.

Aunque no se han identificado factores de riesgo específicos para el tromboembolismo en combinación con trombocitopenia, se han producido casos en pacientes con antecedentes de trombosis, así como en pacientes con trastornos autoinmunes, incluyendo trombocitopenia inmune. En estos pacientes deben considerarse los beneficios y riesgos de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia, así como coagulopatías. Se debe instruir a los individuos vacunados para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas tales como dolores de cabeza graves o persistentes, visión borrosa, confusión, convulsiones, dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de las piernas, dolor de las

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



piernas, dolor abdominal persistente o moratones inusuales en la piel o petequia pocos días después de la vacunación.

Los individuos diagnosticados con trombocitopenia en los 21 días siguientes a la vacunación con Vaxzevria deben ser investigados activamente por si aparecen signos de trombosis. Asimismo, se debe evaluar la trombocitopenia en individuos que presenten trombosis en los 21 días siguientes a la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar las guías aplicables y, si se dispone de ellas, solicitar asesoramiento a especialistas (por ejemplo, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Se han reportado muy raramente casos de trombosis venosa cerebrovascular y sinusal sin trombocitopenia después de la vacunación con la Vaxzevria, aunque no se ha establecido una relación causal. Estos eventos pueden ser mortales y pueden requerir enfoques de tratamiento diferentes a los del TTS. Los profesionales sanitarios deben consultar las directrices aplicables.

Riesgo de sangrado con la administración intramuscular

Así como con otras inyecciones intramusculares, Vaxzevria se debe administrar con precaución a personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación, o a personas con que están recibiendo tratamiento de anticoagulación, debido a puede ocurrir sangrado o formación de hematomas después de una administración intramuscular en estos individuos.

Eventos neurológicos

Se han reportado muy pocos eventos raros de trastornos de desmielinización después de la administración de Vaxzevria. No se ha establecido una relación causal. Al igual que con otras vacunas, se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de la administración de Vaxzevria.

Individuos inmunocomprometidos

Se desconoce si las personas con capacidad de respuesta inmunitaria alterada, incluyendo aquellas que están recibiendo terapia inmunosupresora, generarán la misma respuesta que las personas inmunocompetentes al régimen de vacunación.

Duración y nivel de protección

Todavía no se ha establecido la duración de la protección. Del mismo modo que con cualquier vacuna, existe la posibilidad de que la administración de Vaxzevria no proteja a todos los receptores de la misma.

Intercambiabilidad

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Existen datos limitados de seguridad, inmunogenicidad o eficacia disponibles con respecto a la intercambiabilidad de Vaxzevria con otras vacunas contra la COVID-19. Para los datos disponibles sobre el uso de Vaxzevria como dosis de refuerzo tras la vacunación primaria con otra vacuna COVID-19.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Data de más de 400 informes de casos de mujeres embarazadas o mujeres que quedaron embarazadas después de recibir Vaxzevria no sugieren patrones inusuales de complicaciones del embarazo o resultados fetales/neonatales. No se ha observado un mayor riesgo de trombosis materna en combinación con trombocitopenia.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

El uso de Vaxzevria debe ser considerada durante el embarazo cuando los beneficios de la vacunación superan a los riesgos potenciales.

Lactancia materna

Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S se excretan en la leche materna de madres vacunadas con Vaxzevria. En estudios en animales, se observó transferencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S de ratones hembras materna a crías en la lactancia.

Se desconoce si la vacuna se excreta en la leche humana.

En estudios con animales no se detectaron niveles cuantificables de la vacuna en la glándula mamaria en ratones hembra.

Los datos preclínicos, clínicos y posteriores a la comercialización disponibles no sugieren un riesgo para los lactantes recién nacidos/bebés.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen general del perfil de seguridad

Esquema primario de vacunación

La seguridad general de Vaxzevria se basa en un análisis provisional de datos combinados de cuatro ensayos clínicos (COV001, COV002, COV003, and COV005) realizados en el

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reino Unido, Brasil, y Sudáfrica. En el momento del análisis, se habían aleatorizados 25.244 participantes con edad ≥ 18 años y habían recibido Vaxzevria o el control. De estos, 12.282 recibieron como mínimo una dosis de Vaxzevria, con una duración mediana de seguimiento de 4.5 meses.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la Vaxzevria y los que recibieron el control. En general, entre los participantes que recibieron Vaxzevria, 89,8% tenían 18 a 64 años de edad y 10,2% tenían 65 años o más. La mayoría de los receptores eran de raza blanca (75,5%), 9,8% eran de raza negra, y el 3,7% eran asiáticos; 55,8% eran mujeres y 44,2% hombres.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron sensibilidad en el sitio de inyección ($>60\%$); dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fatiga ($>50\%$); mialgia, malestar ($>40\%$); pirexia, escalofríos ($>30\%$); y artralgia, náuseas ($>20\%$). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y generalmente se solucionaron en el término de unos pocos días después de la vacunación. Al compararse con la primera dosis, las reacciones adversas reportadas después de la segunda dosis fueron más leves y se reportaron con menor frecuencia.

Después de la vacunación, los pacientes podrían experimentar múltiples reacciones adversas ocurriendo al mismo tiempo (por ejemplo, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, escalofríos, pirexia y malestar general). Si un paciente reporta síntomas persistentes, deberían considerarse causas alternativas.

Al comparar con la primera dosis, las reacciones adversas reportadas después de la segunda dosis fueron generalmente más leves y menos frecuentes. Las reacciones adversas fueron generalmente más leves y se reportaron con menor frecuencia en los adultos mayores (≥ 65 años de edad).

Dosis de refuerzo (tercera dosis)

En el estudio D7220C00001, 367 participantes que habían recibido previamente una vacunación primaria de 2 dosis con Vaxzevria, y 322 participantes que habían recibido previamente una vacunación primaria de 2 dosis con una vacuna de ARNm recibieron una sola dosis de refuerzo (tercera dosis) de Vaxzevria. La seguridad perfil observado en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Vaxzevria. La reactogenicidad observada en los participantes que previamente recibieron vacunación primaria con una vacuna de ARNm fue similar a la reactogenicidad observada en participantes que recibieron una primera dosis de Vaxzevria en estudios clínicos previos.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio COV001, la reactogenicidad observada en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) después de un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis fue coherente con el perfil de reactogenicidad conocido de la vacuna Vaxzevria, y fue menor después de la tercera dosis en comparación con después de la primera dosis.

En el estudio patrocinado externamente RHH-001, 304 participantes recibieron una sola dosis de refuerzo (tercera dosis) de Vaxzevria después de un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis con un virión completo inactivado Vacuna SARS-CoV-2. El perfil de reactogenicidad informado fue consistente con el conocido perfil de reactogenicidad de Vaxzevria.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad, en comparación con las reacciones adversas notificadas para la vacunación primaria curso con Vaxzevria, en individuos que recibieron una dosis de refuerzo de Vaxzevria.

Se pueden usar productos medicinales analgésicos y/o antipiréticos (por ej., productos que contengan paracetamol) para proporcionar alivio sintomático de reacciones adversas posteriores a la vacunación.

Reacciones medicamentosas adversas

Las reacciones medicamentosas adversas (RMA) se clasifican según la Clase de Sistema Orgánico MedDRA (SOC). Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan según la frecuencia decreciente y luego, según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$) y desconocido (no se puede calcular a partir de datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones medicamentosas adversas^a basado en un análisis de datos agrupados de COV001, COV002, COV003 y COV005



MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vaxzevria (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfoadenopatía	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos del sistema nervioso central	Dolor de cabeza	Muy frecuente (52,6%)	Muy frecuente (39,0%)
	Vértigo	Poco frecuente (0,7%)	Poco frecuente (0,7%)
	Somnolencia	Poco frecuente (0,5%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente (21,9%)	Muy frecuente (13,1%)
	Vómito	Frecuente (1,8%)	Poco frecuente (0,9%)
	Diarrea ^d	Frecuente (1,6%)	Frecuente (1,5%)
	Dolor abdominal ^d	Poco frecuente (0,6%)	Poco frecuente (0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis ^d	Poco frecuente (0,4%)	Poco frecuente (0,2%)
	Prurito ^d	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
	Rash ^d	Poco frecuente (0,2%)	Poco frecuente (0,3%)
	Urticaria ^d	Poco frecuente (0,1%)	Poco frecuente (0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor muscular (Mialgia)	Muy frecuente (43,9%)	Muy frecuente (22,3%)
	Dolor articular (Artralgia)	Muy frecuente (26,6%)	Muy frecuente (13,0%)
	Dolor en las extremidades ^d	Frecuente (1,3%)	Poco frecuente (0,8%)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vaxzevria (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Local		
	Sensibilidad en el sitio de inyección	Muy frecuente (63,8%)	Muy frecuente (40,1%)
	Dolor en el sitio de inyección	Muy frecuente (54,3%)	Muy frecuente (37,5%)
	Calor en el sitio de inyección	Muy frecuente (17,9%)	Muy frecuente (15,2%)
	Rasquiña en el sitio de inyección (prurito en el sitio de inyección)	Muy frecuente (13,1%)	Frecuente (7,8%)
	Hinchazón en el sitio de la inyección	Frecuente (3,4%)	Frecuente (1,6%)
	Enrojecimiento en el sitio de inyección (eritema en el sitio de inyección)	Frecuente (3,1%)	Frecuente (1,4%)
	Sistémica		
	Fatiga	Muy frecuente (53,0%)	Muy frecuente (38,6%)
	Malestar general	Muy frecuente (44,4%)	Muy frecuente (21,0%)
	Estado febril ^e (Pirexia)	Muy frecuente (33,5%)	Muy frecuente (11,0%)
	Escalofríos	Muy frecuente (32,2%)	Frecuente (8,4%)
	Fiebre ^e (Pirexia)	Frecuente (7,6%)	Frecuente (1,5%)
	Enfermedad similar a la influenza	Frecuente (1,1%)	Poco Frecuente (0,7%)

a Las frecuencias de RMA se reportan a partir de la serie de análisis de seguridad donde los participantes recibieron la dosis recomendada (5 × 10¹⁰ vp) como su primera dosis.

b Términos solicitados de reporte de evento donde los términos de MedDRA preferidos aplicables se muestran entre paréntesis.

c El control fue la vacuna meningocócica o solución salina.

d Definido como: Una sensación autorreportada (subjetiva) de tener fiebre; Fiebre, (objetiva) ≥38°C/100.4°F.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



e Reacción adversa no solicitada

Resumen de los datos de seguridad del estudio D8110C00001

Se estableció la seguridad adicional de Vaxzervria en un estudio clínico de fase III realizado en los Estados Unidos, Perú y Chile. En el momento del análisis, 32.379 participantes ≥ 18 años de edad habían recibido al menos una dosis, incluyendo 21.587 en el grupo de Vaxzervria y 10.792 en el grupo placebo.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la Vaxzervria y los que recibieron placebo. En general, entre los participantes que recibieron Vaxzervria, el 77,6% tenía 18 a 64 años y el 22,4% tenía ≥ 65 años de edad. El 79% de los participantes era de raza blanca, el 8,3% era de raza negra, el 4,4% era de origen asiático, el 4,0% era de origen indio americano o nativo de Alaska, el 0,3% era nativo hawaiano o de otra isla del Pacífico, el 2,4% era de múltiples razas y el 1,7% no se informó o no se conocía; el 44,4% era de sexo femenino y el 55,6% de sexo masculino.

El perfil de seguridad observado en este estudio de Fase III fue consecuente con el análisis agrupado de datos del Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (COV001, COV002, COV003, y COV005). Las reacciones adversas en este estudio de Fase III se observaron con frecuencias similares a las del análisis agrupado, exceptuando las siguientes: estado febril (pirexia) (0,7%), artralgia (1,1%), calor en el sitio de la inyección ($<0,1\%$) y prurito en el sitio de la inyección (0,2%). Estas reacciones adversas fueron eventos adversos requeridos en los estudios de COV001, COV002, COV003, y COV005 mientras que el estudio D8110C00001 no los incluyó como síntomas requeridos para ser informados.

Resumen de datos post-autorización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el seguimiento post-autorización reportadas espontáneamente durante el uso a nivel mundial de Vaxzervria.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica (Frecuencia: desconocida).

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia e hipoestesia (frecuencia: poco frecuente). Muchos de estos eventos se informaron conjuntamente con los eventos de reactividad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema (Frecuencia: desconocida).

Trastornos vasculares: Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS),

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en algunos casos acompañada de hemorragia, se ha observado con una frecuencia inferior a 1/100.000. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia (frecuencia: muy raras). La mayoría de los acontecimientos comunicados se produjeron en personas de 18 a 59 años.

CONCEPTO: Revisada la solicitud de modificación de Autorización Sanitaria de Uso de emergencia (ASUE) presentada por el interesado para la VACUNA CONTRA EL COVID-19 (CHADOX1-S* RECOMBINANTE O AZD1222)-VAXZEVRIA, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta actualización de información sobre precauciones y advertencias, reacciones adversas y propone nuevo cronograma de respuesta a compromisos post aprobación, solicitudes sobre las cuales la Sala no encuentra objeción. Solicita también reducir el intervalo para la administración de la dosis de refuerzo de 6 a 3 meses para lo cual presenta como soporte la evidencia de la disminución de los títulos de anticuerpos en función del tiempo, sin embargo, no presenta evidencia clínica de los beneficios de la reducción del intervalo para la administración de la dosis de refuerzo. La Sala solicita al interesado que presente evidencia clínica de los beneficios de cambiar el intervalo de administración de la dosis de refuerzo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias, reacciones adversas y actualización del cronograma de entrega de compromisos como los presenta el interesado.

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Actualización del cronograma de respuesta a compromisos post aprobación.

Nuevas precauciones o advertencias

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema después de la administración de Vaxzevria.

Siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico y supervisión apropiados en caso de que ocurra un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una dosis adicional de la vacuna no debería administrarse a aquellos que han experimentado una reacción adversa de hipersensibilidad severa después de haber aplicado una dosis previa de Vaxzevria.

Enfermedad coexistente

Al igual que con otras vacunas, la administración de Vaxzevria se debe posponer en personas que sufran una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, tal como un resfriado, y/o fiebre baja no debe retrasar la vacunación.

Tromboembolismo y trombocitopenia

Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, tras la vacunación con Vaxzevria durante el uso posterior a la autorización. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia. La mayoría de los acontecimientos ocurrieron en los primeros 21 días después de la vacunación y algunos acontecimientos tuvieron un desenlace fatal. Las tasas de notificación después de la segunda dosis son más bajas que después de la primera dosis.

Aunque no se han identificado factores de riesgo específicos para el tromboembolismo en combinación con trombocitopenia, se han producido casos en pacientes con antecedentes de trombosis, así como en pacientes con trastornos autoinmunes, incluyendo trombocitopenia inmune. En estos pacientes deben considerarse los beneficios y riesgos de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia, así como coagulopatías. Se debe instruir a los individuos vacunados para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas tales como dolores de cabeza graves o persistentes, visión borrosa, confusión, convulsiones, dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de las piernas, dolor de las piernas, dolor abdominal persistente o moratones inusuales en la piel o petequia pocos días después de la vacunación.

Los individuos diagnosticados con trombocitopenia en los 21 días siguientes a la vacunación con Vaxzevria deben ser investigados activamente por si aparecen signos de trombosis. Asimismo, se debe evaluar la trombocitopenia en individuos que presenten trombosis en los 21 días siguientes a la vacunación.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los profesionales sanitarios deben consultar las guías aplicables y, si se dispone de ellas, solicitar asesoramiento a especialistas (por ejemplo, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Se han reportado muy raramente casos de trombosis venosa cerebrovascular y sinusal sin trombocitopenia después de la vacunación con la Vaxzevria, aunque no se ha establecido una relación causal. Estos eventos pueden ser mortales y pueden requerir enfoques de tratamiento diferentes a los del TTS. Los profesionales sanitarios deben consultar las directrices aplicables.

Riesgo de sangrado con la administración intramuscular

Así como con otras inyecciones intramusculares, Vaxzevria se debe administrar con precaución a personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación, o a personas con que están recibiendo tratamiento de anticoagulación, debido a puede ocurrir sangrado o formación de hematomas después de una administración intramuscular en estos individuos.

Eventos neurológicos

Se han reportado muy pocos eventos raros de trastornos de desmielinización después de la administración de Vaxzevria. No se ha establecido una relación causal. Al igual que con otras vacunas, se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de la administración de Vaxzevria.

Individuos inmunocomprometidos

Se desconoce si las personas con capacidad de respuesta inmunitaria alterada, incluyendo aquellas que están recibiendo terapia inmunosupresora, generarán la misma respuesta que las personas inmunocompetentes al régimen de vacunación.

Duración y nivel de protección

Todavía no se ha establecido la duración de la protección. Del mismo modo que con cualquier vacuna, existe la posibilidad de que la administración de Vaxzevria no proteja a todos los receptores de la misma.

Intercambiabilidad

Existen datos limitados de seguridad, inmunogenicidad o eficacia disponibles con respecto a la intercambiabilidad de Vaxzevria con otras vacunas contra la COVID-19. Para los datos disponibles sobre el uso de Vaxzevria como dosis de refuerzo tras la vacunación primaria con otra vacuna COVID-19.

Embarazo y lactancia

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo

Data de más de 400 informes de casos de mujeres embarazadas o mujeres que quedaron embarazadas después de recibir Vaxzevria no sugieren patrones inusuales de complicaciones del embarazo o resultados fetales/neonatales. No se ha observado un mayor riesgo de trombosis materna en combinación con trombocitopenia.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

El uso de Vaxzevria debe ser considerada durante el embarazo cuando los beneficios de la vacunación superan a los riesgos potenciales.

Lactancia materna

Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S se excretan en la leche materna de madres vacunadas con Vaxzevria. En estudios en animales, se observó transferencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S de ratones hembras materna a crías en la lactancia.

Se desconoce si la vacuna se excreta en la leche humana.

En estudios con animales no se detectaron niveles cuantificables de la vacuna en la glándula mamaria en ratones hembra.

Los datos preclínicos, clínicos y posteriores a la comercialización disponibles no sugieren un riesgo para los lactantes recién nacidos/bebés.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen general del perfil de seguridad

Esquema primario de vacunación

La seguridad general de Vaxzevria se basa en un análisis provisional de datos combinados de cuatro ensayos clínicos (COV001, COV002, COV003, and COV005) realizados en el Reino Unido, Brasil, y Sudáfrica. En el momento del análisis, se habían aleatorizados 25.244 participantes con edad ≥ 18 años y habían recibido Vaxzevria o el control. De estos, 12.282 recibieron como mínimo una dosis de Vaxzevria, con una duración mediana de seguimiento de 4.5 meses.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la Vaxzevria y los que recibieron el control. En general, entre los participantes que recibieron Vaxzevria, 89,8% tenían 18 a 64 años de edad

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y 10,2% tenían 65 años o más. La mayoría de los receptores eran de raza blanca (75,5%), 9,8% eran de raza negra, y el 3,7% eran asiáticos; 55,8% eran mujeres y 44,2% hombres.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron sensibilidad en el sitio de inyección (>60%); dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fatiga (>50%); mialgia, malestar (>40%); pirexia, escalofríos (>30%); y artralgia, náuseas (>20%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y generalmente se solucionaron en el término de unos pocos días después de la vacunación. Al compararse con la primera dosis, las reacciones adversas reportadas después de la segunda dosis fueron más leves y se reportaron con menor frecuencia.

Después de la vacunación, los pacientes podrían experimentar múltiples reacciones adversas ocurriendo al mismo tiempo (por ejemplo, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, escalofríos, pirexia y malestar general). Si un paciente reporta síntomas persistentes, deberían considerarse causas alternativas.

Al comparar con la primera dosis, las reacciones adversas reportadas después de la segunda dosis fueron generalmente más leves y menos frecuentes. Las reacciones adversas fueron generalmente más leves y se reportaron con menor frecuencia en los adultos mayores (≥ 65 años de edad).

Dosis de refuerzo (tercera dosis)

En el estudio D7220C00001, 367 participantes que habían recibido previamente una vacunación primaria de 2 dosis con Vaxzevria, y 322 participantes que habían recibido previamente una vacunación primaria de 2 dosis con una vacuna de ARNm recibieron una sola dosis de refuerzo (tercera dosis) de Vaxzevria. La seguridad perfil observado en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Vaxzevria. La reactogenicidad observada en los participantes que previamente recibieron vacunación primaria con una vacuna de ARNm fue similar a la reactogenicidad observada en participantes que recibieron una primera dosis de Vaxzevria en estudios clínicos previos.

En el estudio COV001, la reactogenicidad observada en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (tercera dosis) después de un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis fue coherente con el perfil de reactogenicidad conocido de la vacuna Vaxzevria, y fue menor después de la tercera dosis en comparación con después de la primera dosis.



En el estudio patrocinado externamente RHH-001, 304 participantes recibieron una sola dosis de refuerzo (tercera dosis) de Vaxzevria después de un ciclo de vacunación primaria de 2 dosis con un virión completo inactivado Vacuna SARS-CoV-2. El perfil de reactogenicidad informado fue consistente con el conocido perfil de reactogenicidad de Vaxzevria.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad, en comparación con las reacciones adversas notificadas para la vacunación primaria curso con Vaxzevria, en individuos que recibieron una dosis de refuerzo de Vaxzevria.

Se pueden usar productos medicinales analgésicos y/o antipiréticos (por ej., productos que contengan paracetamol) para proporcionar alivio sintomático de reacciones adversas posteriores a la vacunación.

Reacciones medicamentosas adversas

Las reacciones medicamentosas adversas (RMA) se clasifican según la Clase de Sistema OrgánicoMedDRA (SOC). Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan según la frecuencia decreciente y luego, según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$) y desconocido (no se puede calcular a partir de datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones medicamentosas adversas^a basado en un análisis de datos agrupados de COV001, COV002, COV003 y COV005



MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vaxzevria (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfoadenopatía	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos del sistema nervioso central	Dolor de cabeza	Muy frecuente (52,6%)	Muy frecuente (39,0%)
	Vértigo	Poco frecuente (0,7%)	Poco frecuente (0,7%)
	Somnolencia	Poco frecuente (0,5%)	Poco frecuente (0,3%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente (21,9%)	Muy frecuente (13,1%)
	Vómito	Frecuente (1,8%)	Poco frecuente (0,9%)
	Diarrea ^d	Frecuente (1,6%)	Frecuente (1,5%)
	Dolor abdominal ^d	Poco frecuente (0,6%)	Poco frecuente (0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis ^d	Poco frecuente (0,4%)	Poco frecuente (0,2%)
	Prurito ^d	Poco frecuente (0,3%)	Poco frecuente (0,3%)
	Rash ^d	Poco frecuente (0,2%)	Poco frecuente (0,3%)
	Urticaria ^d	Poco frecuente (0,1%)	Poco frecuente (0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor muscular (Mialgia)	Muy frecuente (43,9%)	Muy frecuente (22,3%)
	Dolor articular (Artralgia)	Muy frecuente (26,6%)	Muy frecuente (13,0%)
	Dolor en las extremidades ^d	Frecuente (1,3%)	Poco frecuente (0,8%)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Reacción adversa ^b	Vaxzevria (N= 10,317)	Control ^c (N= 10,141)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Local		
	Sensibilidad en el sitio de inyección	Muy frecuente (63,8%)	Muy frecuente (40,1%)
	Dolor en el sitio de inyección	Muy frecuente (54,3%)	Muy frecuente (37,5%)
	Calor en el sitio de inyección	Muy frecuente (17,9%)	Muy frecuente (15,2%)
	Rasquiña en el sitio de inyección (prurito en el sitio de inyección)	Muy frecuente (13,1%)	Frecuente (7,8%)
	Hinchazón en el sitio de la inyección	Frecuente (3,4%)	Frecuente (1,6%)
	Enrojecimiento en el sitio de inyección (eritema en el sitio de inyección)	Frecuente (3,1%)	Frecuente (1,4%)
	Sistémica		
	Fatiga	Muy frecuente (53,0%)	Muy frecuente (38,6%)
	Malestar general	Muy frecuente (44,4%)	Muy frecuente (21,0%)
	Estado febril ^e (Pirexia)	Muy frecuente (33,5%)	Muy frecuente (11,0%)
	Escalofríos	Muy frecuente (32,2%)	Frecuente (8,4%)
	Fiebre ^e (Pirexia)	Frecuente (7,6%)	Frecuente (1,5%)
	Enfermedad similar a la influenza	Frecuente (1,1%)	Poco Frecuente (0,7%)

a Las frecuencias de RMA se reportan a partir de la serie de análisis de seguridad donde los participantes recibieron la dosis recomendada (5 × 10¹⁰ vp) como su primera dosis.

b Términos solicitados de reporte de evento donde los términos de MedDRA preferidos aplicables se muestran entre paréntesis.

c El control fue la vacuna meningocócica o solución salina.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



d Definido como: Una sensación autorreportada (subjetiva) de tener fiebre; Fiebre, (objetiva) $\geq 38^{\circ}\text{C}/100.4^{\circ}\text{F}$.

e Reacción adversa no solicitada

Resumen de los datos de seguridad del estudio D8110C00001

Se estableció la seguridad adicional de Vaxzervria en un estudio clínico de fase III realizado en los Estados Unidos, Perú y Chile. En el momento del análisis, 32.379 participantes ≥ 18 años de edad habían recibido al menos una dosis, incluyendo 21.587 en el grupo de Vaxzervria y 10.792 en el grupo placebo.

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los participantes que recibieron la Vaxzervria y los que recibieron placebo. En general, entre los participantes que recibieron Vaxzervria, el 77,6% tenía 18 a 64 años y el 22,4% tenía ≥ 65 años de edad. El 79% de los participantes era de raza blanca, el 8,3% era de raza negra, el 4,4% era de origen asiático, el 4,0% era de origen indio americano o nativo de Alaska, el 0,3% era nativo hawaiano o de otra isla del Pacífico, el 2,4% era de múltiples razas y el 1,7% no se informó o no se conocía; el 44,4% era de sexo femenino y el 55,6% de sexo masculino.

El perfil de seguridad observado en este estudio de Fase III fue consecuente con el análisis agrupado de datos del Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (COV001, COV002, COV003, y COV005). Las reacciones adversas en este estudio de Fase III se observaron con frecuencias similares a las del análisis agrupado, exceptuando las siguientes: estado febril (pirexia) (0,7%), artralgia (1,1%), calor en el sitio de la inyección ($<0,1\%$) y prurito en el sitio de la inyección (0,2%). Estas reacciones adversas fueron eventos adversos requeridos en los estudios de COV001, COV002, COV003, y COV005 mientras que el estudio D8110C00001 no los incluyó como síntomas requeridos para ser informados.

Resumen de datos post-autorización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el seguimiento post-autorización reportadas espontáneamente durante el uso a nivel mundial de Vaxzervria.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica (Frecuencia: desconocida).

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia e hipoestesia (frecuencia: poco frecuente).

Muchos de estos eventos se informaron conjuntamente con los eventos de reactogenicidad.

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema (Frecuencia: desconocida).

Trastornos vasculares: Se ha observado una combinación muy rara y grave de trombosis y trombocitopenia incluyendo trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS), en algunos casos acompañada de hemorragia, se ha observado con una frecuencia inferior a 1/100.000. Esto incluye casos que presentan trombosis venosa, incluyendo casos inusuales tales como trombosis cerebral venosa, trombosis de vena esplénica, así como trombosis arterial, concomitante con trombocitopenia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia (frecuencia: muy raras). La mayoría de los acontecimientos comunicados se produjeron en personas de 18 a 59 años.

3.5.3. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE

Expediente : 20195221
Radicado : 20221089718 / 20221094050
Fecha : 23 /05/ 2022
interesado : Pfizer INC

Composición:

Después de la dilución, cada 0,3 mL contiene 30 mcg del ARN mensajero de nucleósidos modificados (ARNmod) que codifica la glicoproteína de espiga (S) del virus SARS-CoV-2.

Cada dosis de la vacuna también incluye los siguientes componentes: lípidos (0,43 mg (4-hidroxibutil) azanediil) bis (hexano-6,1-diil) bis (2-hexildecanoato), 0,05 mg 2 [(polietilenglicol) -2000] -N, N-ditetradecilacetamida, 0,09 mg de 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina y 0,2 mg de colesterol), 0,01 mg de cloruro de potasio, 0,01 mg de fosfato de potasio monobásico, 0,36 mg de cloruro de sodio, 0,07 mg de fosfato de sodio dibásico dihidratado y 6 mg de sucrosa.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunización activa para prevenir la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en personas de 5 años de edad y mayores.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No administrar la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech a personas con antecedentes conocidos de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- A. Modificación de precauciones y advertencias
- B. Información para pacientes versión abril 2022 allegado mediante radicado 20221094050
- C. Información para prescribir versión abril 2022 allegado mediante radicado 20221094050
- D. Ficha técnica versión abril 2022 allegado mediante radicado 20221094050
- E. Modificación de la Resolución No. 2022000246 de 05 enero de 2022 por remoción de los Compromisos de Seguridad y Eficacia 7.A. y 8
- F. Modificación del compromiso de Farmacovigilancia 2 de la Resolución No. 2022000246 de 05 enero de 2022.

A. Nuevas precauciones y advertencias

Algunas personas pueden tener respuestas relacionadas con el estrés asociadas con el proceso de vacunación en sí. Las respuestas relacionadas con el estrés son temporales y se resuelven por sí solas. Pueden incluir mareos, desmayos, palpitaciones, aumentos de la frecuencia cardíaca, alteraciones de la presión arterial, sensación de falta de aire, sensaciones de hormigueo, sudoración y/o ansiedad. Se debe aconsejar a los individuos que pongan los síntomas en conocimiento del proveedor de vacunas para su evaluación y se deben tomar precauciones para evitar lesiones por desmayos.

Manejo de reacciones alérgicas agudas.

Deberá disponerse del tratamiento médico adecuado para el manejo de las reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Tener precaución con pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas severas de tipo anafilaxia o angioedema.

Monitorear a los destinatarios de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech por la ocurrencia de reacciones adversas inmediatas de acuerdo con las directrices del Ministerio de Salud y Protección Social.

Miocarditis y Pericarditis.

Los datos posteriores a la comercialización demuestran un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis, particularmente dentro de los 7 días posteriores a la segunda dosis. El riesgo observado es mayor entre los hombres menores de 40 años de edad que entre las mujeres y los hombres mayores. El riesgo observado es mayor en los hombres de 12 a 17 años de edad. Aunque algunos casos requirieron apoyo de cuidados intensivos, los datos disponibles del seguimiento a corto plazo sugieren que la mayoría de las personas han tenido una resolución de los síntomas con un tratamiento conservador. Aún no se dispone de información sobre las posibles secuelas a largo plazo.

Síncope.

Se ha asociado síncope (desmayos) con la administración de vacunas inyectables, particularmente en adolescentes. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Alteración de la inmunocompetencia.

Las personas inmunocomprometidas, incluyendo individuos que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una respuesta inmune disminuida a la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

Limitación de la eficacia.

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech puede no proteger a todos los vacunados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información:

Nuevas precauciones y advertencias

Algunas personas pueden tener respuestas relacionadas con el estrés asociadas con el proceso de vacunación en sí. Las respuestas relacionadas con el estrés son temporales y se resuelven por sí solas. Pueden incluir mareos, desmayos,

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





palpitaciones, aumentos de la frecuencia cardiaca, alteraciones de la presión arterial, sensación de falta de aire, sensaciones de hormigueo, sudoración y/o ansiedad. Se debe aconsejar a los individuos que pongan los síntomas en conocimiento del personal de atención en salud para su evaluación y se deben tomar precauciones para evitar lesiones por desmayos.

Manejo de reacciones alérgicas agudas.

Deberá disponerse del tratamiento médico adecuado para el manejo de las reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

Tener precaución con pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas severas de tipo anafilaxia o angioedema.

Monitorear a los destinatarios de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech por la ocurrencia de reacciones adversas inmediatas de acuerdo con las directrices del Ministerio de Salud y Protección Social.

Miocarditis y Pericarditis.

Los datos posteriores a la comercialización demuestran un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis, particularmente dentro de los 7 días posteriores a la segunda dosis. El riesgo observado es mayor entre los hombres menores de 40 años de edad que entre las mujeres y los hombres mayores. El riesgo observado es mayor en los hombres de 12 a 17 años de edad. Aunque algunos casos requirieron apoyo de cuidados intensivos, los datos disponibles del seguimiento a corto plazo sugieren que la mayoría de las personas han tenido una resolución de los síntomas con un tratamiento conservador. Aún no se dispone de información sobre las posibles secuelas a largo plazo.

Síncope.

Se ha asociado síncope (desmayos) con la administración de vacunas inyectables, particularmente en adolescentes. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Alteración de la inmunocompetencia.

Las personas inmunocomprometidas, incluyendo individuos que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una respuesta inmune disminuida a la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Limitación de la eficacia.

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech puede no proteger a todos los vacunados.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para pacientes versión abril 2022, la información para prescribir versión abril 2022 y ficha técnica versión abril 2022 allegados mediante radicado 20221094050.

Revisada la solicitud allegada por el interesado de suprimir los compromisos 7A y 8 establecidos en el ASUE para la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que en sesión anterior evaluó el cumplimiento de los compromisos y en relación con los compromisos de la solicitud de la referencia conceptuó que: “...encuentra que el interesado ha presentado actualizaciones de información sobre eficacia y seguridad, algunas de las cuales han conducido a modificaciones de ASUEs (ver Actas 01 de 2021 SEMNNIMB Sexta parte, Decimotercera, Decimosexta, Decimoséptima parte). La Sala recomienda que el interesado continúe presentando los reportes de actualización periódica de seguridad y de la evaluación de beneficio- riesgo (PSUR / PBRER), los cuales deben incluir un apartado específico con la información relacionada con la experiencia de uso de la vacuna en Colombia.

La Sala considera necesario que el interesado, en acuerdo con el Ministerio de Salud y Protección Social, Invima, Instituto Nacional de Salud, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud y la academia promueva y desarrolle actividades de farmacovigilancia activa y rutinaria en Colombia en concordancia con las consideraciones del Plan de Gestión de Riesgos y con el Decreto 1787 de 2020 apartado 7.2.2.4 y la Resolución No. 2021000183 del 05 de enero de 2021. La participación del interesado en la realización de estudios post comercialización en Colombia adquiere especial relevancia dado el amplio uso de la vacuna en el país”.

“(...) encuentra que el interesado presenta documentación que incluye varias versiones de información para prescribir, ficha técnica, información para pacientes, información de calidad del producto, así mismo ha realizado varias actualizaciones del ASUE, lo que en conjunto contiene la información solicitada. El propósito del compromiso es facilitar la elaboración de un consentimiento informado para suministrar de forma comprensible información veraz y adecuada a quien recibe la vacuna, actividad que fue asumida por el Ministerio de Salud y Protección Social”.

En cuanto a la solicitud de modificación en la periodicidad Sobre la presentación de los informes de seguridad (PSUR PBRER y mensuales) la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Revisora recomienda aceptar el cambio de periodicidad (elaboración y presentación a bimensual) de los informes de seguridad resumidos mensuales.

La Sala considera necesario que el interesado presente un informe de seguridad desagregando la información aportada por el uso de la vacuna en Colombia, que debe incluir al menos: Notificación espontánea, exposición, señales identificadas y evaluadas en el periodo, notificación y descripción de casos graves y fatales, notificación y descripción de fallos, consideraciones de riesgos y beneficios.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA

Expediente : 20205136
Radicado : 20221024464
Fecha : 03/02/2022
Interesado : Moderna Switzerland GMBH.
Tipo de Trámite: ASUE

Composición:

Una dosis (0,5 mL) contiene 100 microgramos de ARN mensajero (ARNm) (encapsulado en nanopartículas lipídicas SM-102).

ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: (Aprobadas)

Spikevax está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: (Aprobadas)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación en el sentido de:

Modificar la Resolución No. 2021025857 de 25 de junio de 2021, en la que fue concedido la ASUE, en el ítem de Farmacovigilancia incluido en el artículo cuarto, para que el compromiso de presentar los informes periódicos de seguridad quede de la siguiente manera:

“3. Presentar un informe periódico de seguridad (PSUR, PBRER) cada seis meses y un reporte agregado con una periodicidad bimestral”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud del interesado sobre *“Presentar un informe periódico de seguridad (PSUR, PBRER) cada seis meses y un reporte agregado con una periodicidad bimestral”*. La Sala considera necesario que el interesado presente un informe de seguridad desagregando la información aportada por el uso de la vacuna en Colombia, que debe incluir al menos: Notificación espontánea, exposición, señales identificadas y evaluadas en el periodo, notificación y descripción de casos graves y fatales, notificación y descripción de fallos, consideraciones de riesgos y beneficios.

3.7.2 VACUNA SARS-COV-2 (CELULA VERO), INACTIVADA - CORONAVAC

Expediente : 20203974
Radicado : 20221066681 / 20221067129 / 20221067132 / 2022110203 / 20221103009
Fecha : 01/06/2022
Interesado : SINOVAC LIFE SCIENCES CO.,LTD

Composición:

Cada dosis de 0,5 ml contiene 600SU de virus SARS-CoV-2 inactivado

Excipientes: hidróxido de aluminio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua para inyección

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones (aprobadas)

Prevención de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (Covid-19) en individuos mayores de 18 años inclusive.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

El uso de la vacuna debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones (aprobadas)

Este producto está contraindicado en personas:

"Personas con antecedentes de reacción alérgica grave a CoronaVac® u otra vacuna inactivada, o cualquier componente de CoronaVac® (ingrediente activo o inactivo, o cualquier material utilizado en el proceso).

"Alérgico grave previo. Reacciones a la vacuna (ej. anafilaxia aguda, angioedema, disnea, etc)

"Personas con afecciones neurológicas graves (ej. Mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, enfermedades desmielinizantes, etc.)

"Pacientes no controlados con enfermedades crónicas graves

"Mujeres embarazadas y lactantes

Solicitud: El interesado presenta aportes a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora relacionada con los compromisos de seguridad y eficacia adquiridos mediante Resolución No. 2021023888 de 16 de Junio de 2021 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa el recibo de la información relacionada con los compromisos adquiridos mediante Resolución No. 2021023888 de 16 de Junio de 2021 para el producto de la referencia.

3.7.3. LAGEVRIO® 200MG CÁPSULAS

Expediente : 20219428

Radicado : 20221502145

Fecha : 18/02/2022

Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Tipo de Trámite: ASUE

Composición: Cada cápsula contiene 200 mg de Molnupiravir

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: (Aprobadas en la resolución N° 2022003707)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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: (Aprobadas en la resolución N° 2022003707)

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

Precauciones y advertencias: (Aprobadas en la resolución N° 2022003707)

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 periodo de organogénesis resultó en una letalidad y teratogenicidad embriofetal 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 periodo 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 dosificación 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

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNINMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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: (Aprobadas en la resolución N° 2022003707)

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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)



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 (PDL).		

Interacciones: (Aprobadas en la resolución N° 2022003707)

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

Dosificación Y Grupo Etario: (Aprobada en la resolución N° 2022003707)

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 capsulas 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 periodos 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 formula médica (Aprobada en la resolución N° 2022003707)

Solicitud: El Coordinador de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 01 de 2022 Cuarta parte numeral 3.4.1., respecto a emitir pronunciamiento del radicado evaluado.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información evaluada en el Acta 01 de 2022 SEMNNIMB Cuarta parte numeral 3.4.1 de la solicitud de modificación de la indicación corresponde al radicado 20221502145 y no al radicado 20221025572 como aparece en dicha Acta.

Siendo las 16:00 horas del día 10 de mes junio de año 2022, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Quinta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co

