

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

ANTECEDENTES

Que mediante Radicado No. 20211233324 del 04/11/2021, la señora Maria Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de apoderada de la sociedad MYLAN LABORATORIES LIMITED., con domicilio en India, presentó solicitud de registro sanitario nuevo unificado para el producto LOPARTA® 40mg/10 mg, en la modalidad de importar y vender, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019, solicitando:

- Evaluación farmacológica, farmacéutica y legal
- Aprobación de la información para prescribir e inserto versión octubre 2024

Que mediante Auto No. 2023009434 de 15/09/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA realizó requerimientos relacionados con:

- Información Farmacológica de acuerdo a lo requerido en el Acta 02 de 2023 SEM Quinta Parte numeral 3.1.5.2
- IUM.
- Especificaciones de Calidad del Producto en proceso.
- Especificaciones de Calidad del Producto terminado.
- Metodología de análisis de producto terminado.
- Estudios de estabilidad.
- Nombre del medicamento
- Autorización del fabricante al importador
- Artes de material de envase y empaque.

Que mediante Radicado No. 20231268990 de 17/10/2023, la interesada allegó como anexo al expediente solicitud de prórroga antes de vencimiento de términos.

Que mediante Radicado No. 20231295746 de 22/11/2023, la interesada allegó respuesta al auto de requerimiento.

Que mediante Radicado No. 20241277889 de 28/10/2024, la interesada allegó como anexo al expediente Actualización del inserto e información para prescribir, versión octubre de 2024, de acuerdo con concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del INVIMA en Acta 08 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos / legales allegados por el interesado con Radicado inicial No. 20211233324 del 04/11/2021, el Radicado No. 20231295746 de 22/11/2023 de respuesta al auto No. 2023009434 de 15/09/2023 y el anexo con Radicado No. 20241277889 de 28/10/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 "*Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública*", contempló en su artículo 94 la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que el Decreto 1474 de 2023 del 08 de septiembre de 2023 "*Por el cual se modifican los artículos 5 del Decreto 2086 de 2010, numerales 8.1, 8.2.2, del artículo 8 y el artículo 18 del Decreto 334 de 2022, se establece la agrupación de modificaciones de que tratan los numerales 8.2.3 y 8.2.4 del artículo 8 del Decreto 334 de 2022, en relación a las modificaciones sobre aspectos administrativo-legales, aspectos de calidad relacionados con cambios de riesgo menor, moderado y mayor, y medidas para prevenir y mitigar el desabastecimiento de medicamentos*", estipuló en su artículo 5 la vigencia indefinida de los registros sanitarios de medicamentos.

Que la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) de la Comisión Revisora del INVIMA, en el Acta 08 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1, recomendó aprobar la evaluación farmacológica e inclusión en la norma farmacológica 4.1.3.0.N30, para el producto con los principios activos Lopinavir 40 mg y Ritonavir 10 mg, en la forma farmacéutica Gránulos, toda vez que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.5.2.

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Que la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) de la Comisión Revisora del INVIMA, en el Acta 08 de 2024 SEM numeral 3.1.5.1, recomendó requerir al interesado para que adecuase la Información para prescribir e inserto allegados en la radicación inicial, para el producto de la referencia, en el sentido de ajustar la información, según se conceptuó en la evaluación farmacológica.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del Fabricante de Producto Terminado No. 34168 del 01/12/2023 expedido por la autoridad sanitaria competente de Irlanda, avala que el establecimiento MYLAN LABORATORIES LIMITED ubicado en F-4 and F-12, Malegaon MIDC, Sinnar Nashik District, 422113, Maharashtra State, India, se encuentra autorizado para fabricar medicamentos de uso humano de tipo Productos Estériles Preparados Asépticamente para formas farmacéuticas solidas no estériles, certificación de lotes, empaque primario y secundario y pruebas de control de calidad microbiológicas y fisicoquímicas. El documento se considera vigente hasta el 01/12/2026.

Que el interesado indica que el establecimiento fabricante de producto terminado MYLAN LABORATORIES LIMITED con domicilio en India, se encargará de exportar el producto LOPARTA® 40mg/10 mg al territorio nacional, con el material de envase y empaque acondicionado en los términos de los artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995, por lo que no solicita la aprobación de establecimientos acondicionadores secundarios del producto en cuestión.

Que el usuario allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca LOPARTA® cuyo titular es la sociedad MYLAN LABORATORIES LIMITED, folio 12 del Radicado inicial. La marca nominativa, se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 30/10/2029.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante Radicado No. 20231295746 de 22/11/2023 - folios 753 a 779, cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad acelerada fueron realizados en 03 lotes a escala industrial fabricados por el establecimiento MYLAN LABORATORIES LIMITED ubicado en F-4 and F-12, Malegaon MIDC, Sinnar Nashik District, 422113, Maharashtra State, India y material de envase sachet en Foil de AL-PET-PE, con frecuencia de tiempos 0, 1, 2, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura (40°C +/- 2°C) y humedad (75% HR +/- 5 % HR). Los estudios de estabilidad natural fueron realizados en 03 lotes a escala industrial fabricados por el establecimiento MYLAN LABORATORIES LIMITED ubicado en F-4 and F-12, Malegaon MIDC, Sinnar Nashik District, 422113, Maharashtra State, India y material de envase sachet en Foil de AL-PET-PE, con frecuencia de tiempos de análisis 0, 3, 6, 9, 12, 18, y 24 meses, bajo condiciones de temperatura (30°C +/- 2°C) y humedad (75% +/- 5% HR), los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de veinticuatro (24) meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% HR.

Que los artes de material de envase: Foil de AL-PET-PE y de empaque: Caja Plegadiza, allegados mediante el Radicado No. 20231295746 de 22/11/2023, folios 781 a 782, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión octubre de 2024 y la Información para prescribir versión octubre de 2024 de 08/2023, allegado mediante Radicado No. 20241277889 de 28/10/2024 - Folios (IPP: 5-11, inserto 12-19) estos se corresponden con la información aprobada en el Acta No. 08 de 2024 numeral 3.1.5.1, de la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) de la Comisión Revisora del INVIMA, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto LOPARTA® 40mg/10 mg. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Derivado de las sucintas consideraciones, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto Ley 2106 de 2019, y demás normas que los modifican, y en atención a la Norma Farmacológica No. 4.1.3.0.N30, que contiene la combinación de los principios activos Lopinavir 40 mg y Rinonavir 10 mg, en forma farmacéutica Gránulos:

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto LOPARTA® 40mg/10 mg, a favor de la sociedad MYLAN LABORATORIES LIMITED., con domicilio en India., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta No. 08 de 2024 numeral 3.1.5.1

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

ARTÍCULO SEGUNDO: CONCEDER REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: LOPARTA® 40mg/10 mg
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA2024M-0021662
MODALIDAD: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR: MYLAN LABORATORIES LIMITED con domicilio en Malegaon Mid, Sinnar Nahisk, Maharashtra State, India.
IMPORTADOR: PHARMARIS COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Autopista norte # 106-25 Oficina 103.
FABRICANTE DEL PRODUCTO TERMINADO: MYLAN LABORATORIES LIMITED con domicilio en F4 & F12 MIDC, Malegaon Sinnar Nahisk IN-422113, Maharashtra State, India
PRINCIPIO ACTIVO: Cada sachet contiene Lopinavir 40 mg Ritonavir 10 mg
CONDICIÓN DE VENTA: Con fórmula facultativa
FORMA FARMACEUTICA: Granulado
VIA ADMINISTRACIÓN: Oral
PRESENTACIONES: Caja plegadiza por 120 sachets en foil de Al-PET-PE.
INDICACIONES: Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.
La elección de Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg para tratar a pacientes con infección por el VIH1 que han recibido previamente tratamiento con inhibidores de la proteasa debe basarse en pruebas de resistencia viral individual y en los antecedentes de tratamiento del paciente.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
No debe administrarse Lopinavir/Ritonavir Granulado Oral 40 mg/10 mg a pacientes que padezcan disfunción hepática grave.
Para combinación de Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir/Ritonavir , no debe ser coadministrado con fármacos que su depuración sea alta a través de la isoforma CYP3A4 y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas este asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida, alfuzosina, HCL, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metiersonovina, cisaprida, hierba de San Juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para hipertensión arterial pulmonar, ranolazina, dronedarona, neratinib, venetoclax, entre otros.

No deben usarse preparados fitoterápicos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) durante el tratamiento con lopinavir y ritonavir debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos del lopinavir y del ritonavir.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: En cuanto a las precauciones y advertencias que se ha relacionado al uso combinado de Lopinavir/Ritonavir y para componentes similares se han descrito las siguientes:

Riesgo de prolongación del QT y torsades de puntas en el electrocardiograma, más sin embargo no se logró establecer causalidad de estos eventos adversos postmercado.

Se debe evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipokalemia y medicamentos asociados que puedan prologar el QT. cómo se ha descrito dado que la combinación de lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, podría aumentar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos aumentando y prolongando sus efectos terapéuticos y por lo

Página 3 de 9

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

tanto los efectos adversos.

El uso concomitante de lopinavir/ritonavir con fluticasona, u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticoesteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal; no obstante el uso concomitante de fluticasona con lopinavir/ ritonavir podría aumentar las concentraciones en plasma del propionato de fluticasona y reducir las concentraciones de cortisol en suero.

No se debe coadministrar con agentes antimicrobacterianos como es el ejemplo de rifampicina dado que se podría disminuir las concentraciones lopinavir y así reducir el efecto terapéutico.

Se debe evaluar si el beneficio es mayor que el riesgo con Bedaquilina ya que puede incrementar la exposición sistémica de Bedaquilina, de igual forma aumentando el riesgo de efectos adversos.

Se debe prescribir con especial cuidado en pacientes con disfunción eréctil tales como sildenafil, tadalafilo o vardenafil ya que podrían aumentar sus concentraciones causando eventos adversos como erección prolongada e hipotensión. Así mismo el uso de sildenafil con lopinavir/ritonavir 40/10 mg en pacientes con hipertensión arterial pulmonar está contraindicado.

No se deben utilizar productos herbales en concomitancia al uso de lopinavir/ritonavir como la hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), ya que podría disminuir las concentraciones de lopinavir/ritonavir, disminuyendo el efecto terapéutico y podría generar resistencia al lopinavir. Lopinavir / ritonavir está contraindicado en el uso concomitantes de los inhibidores de HMG-COA REDUCTASA (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina) ya que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 lo que podría causar reacciones adversas serias como miopatía, rabdomiólisis.

No obstante, se conoce que el etanol inhibe competitivamente el propilenglicol lo que genera aumento en las concentraciones de este, lo que expone al recién nacido prematuro a tener mayores concentraciones de propilenglicol generando eventos adversos. se debe vigilar a este grupo de pacientes por el aumento de osmolaridad sérica, creatinina, ya que se podría presentar hiperosmolaridad con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluir estupor, coma, y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en ECG y la hemólisis.

En pacientes con hepatitis B o C, subyacente o elevaciones marcadas de las transaminasas antes del tratamiento con lopinavir/ritonavir, puede estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas, existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades, las cuales han ocurrido en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente, no se ha establecido una relación causal con la terapia con el lopinavir/ritonavir, elevaciones de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportados en pacientes con VIH-1 mono infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de lopinavir/RITONAVIR en combinación con otros agentes antirretrovirales; en algunos casos la disfunción hepática fue grave, no obstante una relación causal definitiva con lopinavir/RITONAVIR NO HA SIDO ESTABLECIDA, debe considerarse un control incrementado de enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el lopinavir/ritonavir.

Se ha descrito resistencia cruzada en diferentes grados con los inhibidores de la proteasa;

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

no obstante en los pacientes con hemofilia existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa, en algunos pacientes se administró factor VIII, en más de la mitad de los pacientes el tratamiento se continuo o se reinició, hasta la fecha no se ha descrito una relación ente la acción del inhibidor de proteasa y los eventos adversos presentados.

En pacientes con diabetes mellitus e hiperglucemia, se reportó durante la vigilancia postmercado exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa, algunos pacientes necesitaron reinicio o ajuste de la dosis en insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de la diabetes mellitus; otros pacientes llegaron a presentar cetoacidosis diabética lo que conlleva a suspender la terapia con inhibidores de la proteasa, no obstante algunos pacientes a pesar de suspender la terapia con inhibidores de la proteasa continuaban con hiperglucemia, con lo que no se puede estimar la frecuencia de presentación con lopinavir/ritonavir en concomitancia.

Existen raros reportes de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardiaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (TALES COMO VERAPAMILO O EL ATAZANAVIR). Deber ser utilizado con especial cuidado en pacientes con elevación de lípidos, por lo que se recomienda realizar en análisis químico de triglicéridos y colesterol antes de iniciar la terapia con lopinavir/ritonavir.

Deber ser utilizado con especial cuidado en pacientes con elevación de lípidos, por lo que se recomienda realizar en análisis químico de triglicéridos y colesterol antes de iniciar la terapia con lopinavir/ritonavir.

Hasta la fecha no se han realizado estudios de perfiles farmacocinéticos ni de seguridad para lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses en dosis una vez al día, se ha reportado con más de una dosis al día, no obstante, en pacientes con edades de 6 meses a 18 años el perfil de evento adverso fue similar comparado con los pacientes adultos. en cuanto una sola dosis de lopinavir/ ritonavir no debe ser utilizado en pacientes pediátricos que es lo que se ha reportado hasta la fecha en la literatura.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas en adultos

La seguridad de Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos, se ha investigado en unos 2.600 pacientes en ensayos clínicos de fase II-IV Fase II-IV, de los cuales unos 700 han recibido una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas o 4 comprimidos) una vez al día.

Junto con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR), en algunos estudios Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos se utilizó en combinación con efavirenz o nevirapina.

En los estudios clínicos, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos o comprimidos fue mayor en los pacientes tratados una vez al día que en los pacientes tratados dos veces al día. Al menos la mitad de los pacientes que tomaron Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos cápsulas o comprimidos una vez al día declararon algún grado de diarrea. En el momento de la interrupción del tratamiento, el 4,2-6,3% de los pacientes que tomaban Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos una vez al día y entre el 1,8 y el 3,7% de los que tomaban

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos dos veces al día declararon

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

tener diarrea.

Las reacciones adversas a Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos notificadas con frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La diarrea, las náuseas y los vómitos pueden aparecer al principio del tratamiento, mientras que la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia pueden aparecer más tarde.

También se ha presentado en 0.1% de los pacientes

-Prolongación del intervalo QT y/o PR.

-Interacciones con medicamentos

-Pancreatitis

-Hepatotoxicidad Reacciones adversas en niños

Lopinavir/ ritonavir en solución oral dosificada hasta 300/75 mg por m² se ha estudiado en 100 pacientes pediátricos de 6 meses a 12 años de edad.

El perfil de reacciones adversas observado durante el estudio 940 fue similar al de los pacientes adultos.

La disgeusia (22%), los vómitos (21%) y la diarrea (12%) fueron las reacciones adversas más comunes de cualquier gravedad notificadas en los pacientes pediátricos tratados con la terapia combinada durante un máximo de 48 semanas en el estudio 940. Un total de 8 pacientes experimentaron reacciones adversas de intensidad moderada a grave.

Las reacciones adversas que cumplen estos criterios y que se notificaron en los 8 sujetos incluyen hipersensibilidad (caracterizada por fiebre, erupción cutánea e ictericia), pirexia, infección vírica, estreñimiento hepatomegalia, pancreatitis, vómitos, aumento de la alanina aminotransferasa, piel seca, erupción cutánea y disgeusia. El sarpullido fue el único acontecimiento de los enumerados que ocurrió en 2 o más sujetos (N = 3)

INTERACCIONES:

Lopinavir /ritonavir s un inhibidor del CYP3A y puede aumentar las concentraciones

plasmáticas de agentes que se metabolizan principalmente por el CYP3A.

Los agentes que se metabolizan ampliamente por el CYP3A y que tienen un elevado metabolismo de primer

paso parecen ser los más susceptibles de sufrir grandes aumentos del AUC (> 3 veces)

cuando se administra conjuntamente con Lopinavir/ritonavir. Por lo tanto, la coadministración de Lopinavir/ritonavir con fármacos altamente dependientes del CYP3A

para su eliminación y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a

acontecimientos graves y/o potencialmente mortales está contraindicada.

Poblaciones Especiales:

Población pediátrica

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, ya que el aclaramiento renal de lopinavir es despreciable, no se espera una disminución del aclaramiento total corporal en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se observó un aumento discreto en las concentraciones totales de lopinavir de aproximadamente un 30%, que no se espera que sea clínicamente relevante.

Embarazo y posparto

Se evidencia una disminución en el Cmax en el segundo y tercer trimestre,

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

manteniendo el estado estacionario.

En posparto tiene una farmacocinética lineal.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

En pacientes que pesen < 15 kg, la dosis recomendada es de 12 mg de lopinavir/3 mg de ritonavir por kilogramo de peso dos veces al día.

En pacientes que pesen 15-35 kg, la dosis recomendada es de 10 mg de lopinavir/2,5 mg de ritonavir por kilogramo de peso dos veces al día.

En pacientes que pesen > 35 kg, debe usarse la dosis para adultos de 400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día.

La tabla siguiente contiene las recomendaciones posológicas para Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg de acuerdo con las directrices de la OMS.

Peso corporal	Número recomendado de sobres de granulado de 40 mg/10 mg	
	mañana	noche
3,0-5,9 kg	2	2
6,0-9,9 kg	3	3
10,0-13,9 kg	4	4
14,0-19,9 kg	5	5
20,0-24,9 kg	6	6
25,0-29,9 kg	7	7
	Debe considerarse el uso de la formulación pediátrica (lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de granulado de lopinavir/ritonavir.	
30-34,9 kg	8	8
	Debe utilizarse la formulación pediátrica (lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de granulado de lopinavir/ritonavir.	
> 35 kg	10	10
	Debe considerarse el uso de la formulación para adultos (lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de granulado de lopinavir/ritonavir.	

En niños tratados de forma concomitante con nevirapina o efavirenz, deben usarse las siguientes dosis.

Posología recomendada en pacientes pediátricos mayores de 6 meses y menores de 18 años Sin uso concomitante con Efavirenz o Nevirapina.

Pautas de dosificación pediátrica basada en el peso corporal * de > 6 months a 18 años		
Peso corporal (kg)	Dosis de solución oral dos veces al día (dosis en mg/kg)	Volumen de la solución oral administrada con comida dos veces al día (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml)**
7 a < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml
7 a 10 kg > 10 a < 15 kg		1,75 ml
15 a 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml
15 a 20 kg		2,75 ml
> 20 a 25 kg		3,50 ml
> 25 a 30 kg		4,00 ml
> 30 a 35 kg		4,75 ml
> 35 a 40 kg		
≥ 40 kg	Ver recomendación posológica para adultos	

* recomendaciones de dosificación basada en el peso están sustentadas por datos limitados

**el volumen (ml) de solución oral representa la dosis media por el rango de peso

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Guías de posología pediátrica para la dosis de 230/57,5 mg/m ² > 6 meses a < 18 años	
Área de superficie corporal * (m ²)	Dosis dos veces al día (dosis en mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

* El área de superficie corporal se puede calcular mediante la siguiente ecuación: $ASC (m^2) = \sqrt{(altura (cm) \times peso (kg) / 3600)}$

Las dosis deben tomarse con una distancia aproximada de 12 horas. Niños menores de 14 días de edad y neonatos prematuros: Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg no debe administrarse a neonatos antes de que se haya alcanzado una edad posmenstrual (desde el primer día del último período menstrual de la madre hasta el parto más el tiempo transcurrido tras el parto) de 42 semanas y una edad posnatal de al menos 14 días.

Se recomienda no administrar Loparta 40 mg/10 mg en combinación con efavirenz o nevirapina en pacientes con menos de 6 meses de edad.

Disfunción hepática: En pacientes infectados por el VIH con disfunción hepática leve o

moderada, se ha observado un aumento aproximado del 30 % en la exposición al lopinavir, pero no se prevé que esto tenga importancia clínica. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave. No debe administrarse Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg a estos pacientes.

Disfunción renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Debe tenerse precaución al usar Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg en pacientes con disfunción renal grave.

4.1.3.0.N30 - Acta 08 de 2024 SEM Numeral 3.1.5.1

NORMA FARMACOLOGICA:
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el INVIMA para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, asimismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES:

Medicamento Esencial.

Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote.

El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

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

RESOLUCIÓN No. 2024053888 DE 25 de Noviembre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario con Evaluación Farmacológica de un Medicamento de Síntesis Química

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019, Decreto 1474 de 2023 Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en la normatividad Vigente.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

24 meses a partir de la fecha de fabricación.

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase y empaque original

VIDA ÚTIL:
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
EXPEDIENTE No.:
RADICACIÓN No.:
FECHA:

20215036
20211233324
04/11/2021

ARTICULO TERCERO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase: Foil de AL-PET-PE y de empaque: Caja Plegadiza, allegados mediante el Radicado No. 20231295746 de 22/11/2023, folios 781 a 782 para las presentaciones comerciales aprobadas, en los cuales deberá incluirse el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR el Inserto versión octubre de 2024 e Información para prescribir versión octubre de 2024 de 08/2023, allegados mediante Radicado No. 20241277889 de 28/10/2024 - Folios (IPP: 5-11, inserto 12-19).

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución se soportó con estudios naturales en 03 lotes a escala industrial hasta el mes 24 en condiciones de humedad y temperatura ($75\% \pm 5\%HR$ y $30^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$), con estudios acelerados por 06 meses bajo condiciones de humedad y temperatura ($75\% \pm 5\%HR$ y $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$). El interesado que debe continuar con lotes industriales los estudios de estabilidad (On-going) como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de acuerdo con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016 en los plazos establecidos en su artículo 10

ARTÍCULO SEXTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado del titular del registro sanitario, del contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente a la notificación de esta, ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011.

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 25 de Noviembre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTORA TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: msobrinom, Técnico: abermudezd Revisó: cordina_medicamentos