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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 2015082407 del 30/06/2015, la señora Claudia Lucia Quimbayo, actuando en calidad de apoderada de AKAR COLOMBIA S.A.S., solicita la concesión del Registro Sanitario para el producto LOPINAVIR 200mg + RITONAVIR 50mg TABLETAS RECUBIERTAS, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER.

Que mediante alcance al radicado inicial con escrito No. 2015120945 del 15/09/2015, la señora Claudia Lucia Quimbayo, actuando en calidad de apoderada de AKAR COLOMBIA S.A.S., allega el certificado de marca para el nombre RITOPIN y los artes de material de envase y empaque con el nombre propuesto.

Que mediante Auto No. 2015011889 del 03/11/2015, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos realizo los requerimientos en cuanto a: prueba de disolventes residuales, metodología de análisis para el producto terminado, especificaciones de calidad para el producto terminado, estudios de estabilidad y artes de material de empaque.

Que mediante escrito No. 2016006080 del 22/01/2016, la señora Claudia Lucia Quimbayo, actuando en calidad de apoderada de Akar Colombia S.A.S., presentó respuesta al auto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por la interesada, éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que en relación a los 5 puntos del Auto No. 2015011889 de fecha 03 de Noviembre de 2015, y el alcance emitidos mediante escrito No. 2015120945 del 15/09/2015; el interesado respondió satisfactoriamente.

Que el producto se encuentra aprobado bajo la norma farmacológica 4.1.3.0.N10 y el Acta 29 de 2005 numeral 2.1.3.17., en la cual la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acepto la nueva concentración de Lopinavir 200mg y Ritonavir 50mg en Tabletas Recubiertas.

Que mediante concepto emitido en el Acta 05 de 2014 numeral 3.3.14. y el Acta 14 de 2015 numeral 3.4.5., por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se aprobó las Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.

Que revisada la Información para el inserto prospecto, allegado en la respuesta al Auto, se constata que el contenido es similar al evaluado por los comisionados en el Acta 05 de 2014 numeral 3.3.14., y el Acta 14 de 2015 numeral 3.4.5. En consecuencia, puede ser aprobado el inserto prospecto por la administración, toda vez que dicho información farmacológica fue previamente revisada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

Que mediante Resolución No. 2015006906 del 24 de Febrero de 2015, el INVIMA certificó el cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura - BPM a HETERO LABS LIMITED Unidad III., con domicilio en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Carrera 10 N.°64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Survey No. 51 - 22-110, Industrial Developmet Area, Jeedimetla, Hyderabad. Pin 500-055, India; para la fabricación de medicamentos con principios activos comunes no estériles (Lopinavir y Ritonavir) en la forma farmacéutica de Tableta Recubierta, con vigencia hasta el 24/04/2018.

Que revisada la documentación los estudios de estabilidad (realizados para los lotes fabricados y usando como material de envase Frasco de Polietileno de Alta Densidad) soportan 3 Años de Vida útil, mediante estudios de estabilidad naturales de 36 meses en condiciones ambientales de 30°C– 75% de H.R.; cumpliendo con lo solicitado en el Literal "n" del Articulo 22 del Decreto 677 de 1995 y con lo establecido en las Normas ICH.

Que los artes del material de empaque y envase presentados, cumplen con lo dispuesto en los artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo. Adicionalmente cumpliendo con lo mencionado en el Artículo 14 del Decreto No. 843 de 2016, se debe eliminar la franja verde y la leyenda de "Medicamento Esencial", por lo que deberá allegar los artes de material de empaque y envase como anexo al expediente, con el fin de que no existan inconvenientes en las visitas de IVC.

Que la documentación técnico/ legal allegada, cumple con lo establecido en el Decreto 677 de 1995, el Decreto 2086 de 2010 y el producto se encuentra incluido en la Norma Farmacológica No. 4.1.3.0.N10.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO.- Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	RITOPIN 200mg/50mg
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2016M-0017278**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	HETERO LABS LIMITED., con domicilio en Hetero Corporate, 7-2-A2, Industrial Estates, Sanath Nagar, Hyderabad - 500 018 A.P.
FABRICANTE(S):	HETERO LABS LIMITED -UNIT III., con domicilio en Survey No. 51 22-110, Industrial Developmet Area Jeedimetla, Hyderabad. Pin 500-055, Andhra Pradesh - India
IMPORTADOR(ES):	AKAR COLOMBIA S.A.S., con domicilio en Calle 134 No. 7 – 83 Torre 1, Piso 5, Ofi. 152. en Bogota D.C.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA RECUBIERTA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada TABLETA RECUBIERTA contiene: LOPINAVIR 200mg, RITONAVIR 50mg
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CAJA POR 60 Y 120 TABLETAS RECUBIERTAS EN FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64 / 28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

INDICACIONES: LOPINAVIR / RITONAVIR ESTÁ INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN No. 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

CONTRAINDICACIONES:
EL LOPINAVIR/RITONAVIR ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL LOPINAVIR, RITONAVIR O A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES. EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA. EL LOPINAVIR/RITONAVIR NO DEBE SER COADMINISTRADO SIMULTÁNEAMENTE CON FÁRMACOS QUE PARA SU DEPURACIÓN SEAN ALTAMENTE DEPENDIENTES DE LA ISOFORMA CYP3A Y PARA LOS CUALES LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ELEVADAS ESTÁN ASOCIADAS CON EVENTOS SERIOS Y/O EVENTOS AMENAZANTES DE LA VIDA: ALFUZOSINA HCL, ACIDO FUSÍDICO, ASTEMIZOL, TERFENADINA, BLONANSERINA, MIDAZOLAM, TRIAZOLAM, ERGOTAMINA, DIHIDROERGOTAMINA, ERGONOVINA, METILERGONOVINA, CISAPRIDA, HIERBA DE SAN JUAN (HYPERICUM PERFORATUM), LOVASTATINA, SIMVASTATINA, SALMETEROL, PIMOZIDA, SILDENAFIL (SOLO AL SER USADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
RIESGO DE PROLONGACIÓN DE INTERVALO QT EN EL ELECTROCARDIOGRAMA. SE HAN REPORTADO CASOS POST MERCADEO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT Y TORSADES DE PUNTAS, SIN EMBARGO LA CAUSALIDAD DE RITOPIN NO PUDO SER ESTABLECIDA. EVITAR EL USO EN PACIENTES CON SÍNDROME CONGÉNITO DE PROLONGACIÓN DEL QT, AQUELLOS CON HIPOCALEMIA, Y CON OTROS MEDICAMENTOS QUE PROLONGUEN EL INTERVALO QT. INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO: EL LOPINAVIR/RITONAVIR ES UN INHIBIDOR DE LA ISOFORMA CYP3A DEL CITOCROMO P450. LA COADMINISTRACIÓN DE LOPINAVIR/RITONAVIR Y DE MEDICAMENTOS METABOLIZADOS PRINCIPALMENTE POR LA ISOFORMA CYP3A, PUEDE RESULTAR EN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DEL OTRO MEDICAMENTO EN PLASMA, QUE PUEDE AUMENTAR O PROLONGAR SUS EFECTOS TERAPÉUTICOS Y LOS EFECTOS ADVERSOS. AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS: NO SE DEBE COADMINISTRAR LA DOSIS ESTÁNDAR DE LOPINAVIR/RITONAVIR CON RIFAMPIN, PORQUE GRANDES DISMINUCIONES EN LAS

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

CONCENTRACIONES DE LOPINAVIR PUEDEN REDUCIR SIGNIFICATIVAMENTE EL EFECTO TERAPÉUTICO. LA COADMINISTRACIÓN DE BEDAQUILINA CON INHIBIDORES POTENTES DE CYP3A4 PUEDE INCREMENTAR LA EXPOSICIÓN SISTÉMICA DE BEDAQUILINA, LO CUAL PUEDE AUMENTAR POTENCIALMENTE EL RIESGO DE REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A LA BEDAQUILINA. LA BEDAQUILINA DEBE SER UTILIZADA CON PRECAUCIÓN CON LOPINAVIR/RITONAVIR, ÚNICAMENTE SI EL BENEFICIO DE LA COADMINISTRACIÓN ES MAYOR AL RIESGO. ANTIPSICÓTICOS: DEBE EJERCERSE PRECAUCIÓN CUANDO SE COADMINISTRA LOPINAVIR/RITONAVIR CON QUETIAPINA. DEBIDO A LA INHIBICIÓN DEL CYP3A POR LOPINAVIR/RITONAVIR, SE ESPERA QUE LAS CONCENTRACIONES DE QUETIAPINA SE INCREMENTEN, LO CUAL PUEDE CAUSAR TOXICIDADES RELACIONADAS A LA QUETIAPINA. CORTICOSTEROIDES: EL USO CONCOMITANTE DE LOPINAVIR/RITONAVIR Y FLUTICASONA U OTRO GLUCOCORTICOIDE QUE SEA METABOLIZADO POR LA ISOENZIMA CYP3A4, COMO BUDESONIDA, NO ES RECOMENDADO A MENOS QUE EL BENEFICIO POTENCIAL DEL TRATAMIENTO SOPESE EL RIESGO DE EFECTOS SISTÉMICOS DEL CORTICOSTEROIDE, INCLUYENDO SÍNDROME DE CUSHING Y SUPRESIÓN ADRENAL. EL USO CONCOMITANTE DE LOPINAVIR/RITONAVIR Y PROPIONATO DE FLUTICASONA PUEDE AUMENTAR SIGNIFICATIVAMENTE LAS CONCENTRACIONES EN PLASMA DE PROPIONATO DE FLUTICASONA Y REDUCIR LAS CONCENTRACIONES DEL CORTISOL EN SUERO. SE HAN REPORTADO EFECTOS SISTÉMICOS DE LOS CORTICOSTEROIDES, INCLUYENDO EL SÍNDROME DE CUSHING Y SUPRESIÓN SUPRARRENAL, AL SER COADMINISTRADO LOPINAVIR/RITONAVIR CON PROPIONATO DE FLUTICASONA O BUDESONIDA, ADMINISTRADOS POR VÍA INHALADA O INTRANASAL. INHIBIDORES DE LA PDE-5: NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN DE LOPINAVIR/RITONAVIR CON AVANAFIL. DEBE TENERSE PRECAUCIÓN ESPECIAL AL PRESCRIBIR EL SILDENAFIL, TADALAFIL O VARDENAFIL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN PACIENTES QUE RECIBEN LOPINAVIR/RITONAVIR. EN LA COADMINISTRACIÓN DE LOPINAVIR/RITONAVIR CON ESTOS MEDICAMENTOS SE ESPERA QUE AUMENTEN SUSTANCIALMENTE SUS CONCENTRACIONES, RESULTANDO EN INCREMENTADOS EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS, TALES COMO HIPOTENSIÓN Y ERECCIÓN PROLONGADA. EL USO CONCOMITANTE DEL SILDENAFIL CON EL LOPINAVIR/RITONAVIR ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (PAH, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS). PRODUCTOS HERBALES: LOS PACIENTES TRATADOS CON LOPINAVIR/RITONAVIR NO DEBEN USAR PRODUCTOS QUE CONTENGAN LA HIERBA DE SAN JUAN (HYPERICUM PERFORATUM),

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

PORQUE PUEDE ESPERARSE QUE LA COADMINISTRACIÓN DISMINUYA LAS CONCENTRACIONES EN PLASMA DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA. ESTO PUEDE RESULTAR EN UNA PÉRDIDA DEL EFECTO TERAPÉUTICO Y DESARROLLO DE RESISTENCIA AL LOPINAVIR O A LA CLASE TERAPÉUTICA DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA. INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA: ESTÁ CONTRAINDICADO EL USO SIMULTÁNEO DE LOPINAVIR/RITONAVIR CON LA LOVASTATINA O LA SIMVASTATINA. DEBE TENERSE PRECAUCIÓN AL USAR SIMULTÁNEAMENTE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH, INCLUYENDO EL LOPINAVIR/RITONAVIR, CON LA ROSUVASTATINA O CON OTROS INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA, QUE SON METABOLIZADOS POR LA ISOFORMA CYP3A4 (POR EJEMPLO, LA ATORVASTATINA), YA QUE SE PUEDE AUMENTAR EL POTENCIAL DE REACCIONES SERIAS, TALES COMO MIOPATÍA, INCLUYENDO LA RABDOMIÓLISIS. TIPRANAVIR: EN UN ESTUDIO CLÍNICO DOBLEMENTE REFORZADO DE TERAPIA COMBINADA DEL INHIBIDOR DE LA PROTEASA, EN EL TRATAMIENTO MÚLTIPLE DE ADULTOS VIH POSITIVO, EXPERIMENTADOS CON LA TERAPIA, EL TIPRANAVIR (500 MG ADMINISTRADOS DOS VECES DIARIAS) CON RITONAVIR (200 MG ADMINISTRADOS DOS VECES DIARIAS), COADMINISTRADOS CON LOPINAVIR/RITONAVIR (400/100 MG DOS VECES AL DÍA), RESULTÓ EN UNA REDUCCIÓN DEL 55% Y DEL 70% EN LOS VALORES DEL ÁREA BAJO LA CURVA (ABC) Y CONCENTRACIÓN MÍNIMA (CMÍN) RESPECTIVAMENTE, DE LOPINAVIR. POR CONSIGUIENTE, NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE LOPINAVIR/RITONAVIR Y EL TIPRANAVIR, CON UNA BAJA DOSIS DEL RITONAVIR. DIABETES MELLITUS-HIPERGLUCEMIA: DURANTE LA VIGILANCIA POSTMERCADEO SE REPORTÓ UNA NUEVA APARICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS, EXACERBACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS PREEXISTENTE E HIPERGLUCEMIA, EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH QUE RECIBÍAN TERAPIA CON UN INHIBIDOR DE LA PROTEASA. ALGUNOS PACIENTES REQUERÍAN INICIACIÓN O AJUSTE DE LA DOSIS DE INSULINA O AGENTES HIPOGLUCÉMICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ESTOS EVENTOS. EN ALGUNOS CASOS OCURRIÓ CETOACIDOSIS DIABÉTICA. EN AQUELLOS PACIENTES QUE DESCONTINUARON LA TERAPIA CON UN INHIBIDOR DE LA PROTEASA, PERSISTIÓ LA HIPERGLUCEMIA EN ALGUNOS CASOS. DEBIDO A QUE ESTOS EVENTOS SE REPORTARON VOLUNTARIAMENTE DURANTE LA PRÁCTICA CLÍNICA, NO PUEDEN HACERSE ESTIMADOS DE LA FRECUENCIA Y NO SE HA ESTABLECIDO UNA RELACIÓN CAUSAL ENTRE LA TERAPIA CON UN INHIBIDOR DE LA PROTEASA Y ESTOS EVENTOS. SE DEBE CONSIDERAR LA MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE.PANCREATITIS: SE HA OBSERVADO PANCREATITIS EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA CON

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

LOPINAVIR/RITONAVIR, INCLUYENDO AQUELLOS QUE DESARROLLARON ELEVACIONES MARCADAS EN LOS TRIGLICÉRIDOS. EN ALGUNOS CASOS SE OBSERVARON FATALIDADES. AUNQUE NO SE HA ESTABLECIDO UNA RELACIÓN CAUSAL AL LOPINAVIR/RITONAVIR, ELEVACIONES MARCADAS EN LOS TRIGLICÉRIDOS SON UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA PANCREATITIS. LOS PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH PUEDEN ESTAR EN UN RIESGO INCREMENTADO DE TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS Y DE PANCREATITIS Y LOS PACIENTES CON UNA HISTORIA DE PANCREATITIS PUEDEN TENER UN MAYOR RIESGO DE RECURRENCIA DURANTE LA TERAPIA CON EL LOPINAVIR/RITONAVIR. INSUFICIENCIA HEPÁTICA: EL LOPINAVIR/RITONAVIR SE METABOLIZA PRINCIPALMENTE POR EL HÍGADO. POR CONSIGUIENTE, DEBE EJERCERSE PRECAUCIÓN AL ADMINISTRAR ESTE FÁRMACO A PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA. NO SE HA ESTUDIADO EL LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA SEVERA. LOS DATOS FARMACOCINÉTICOS SUGIEREN AUMENTOS EN LAS CONCENTRACIONES DE LOPINAVIR EN PLASMA DE APROXIMADAMENTE EL 30%, ASÍ COMO TAMBIÉN DISMINUCIONES EN LOS ENLACES DE LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR VIH Y POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C, CON DETERIORO HEPÁTICO LEVE A MODERADO. LOS PACIENTES CON HEPATITIS B O C SUBYACENTE O ELEVACIONES MARCADAS EN LAS TRANSAMINASAS ANTES DEL TRATAMIENTO, PUEDEN ESTAR EN RIESGO INCREMENTADO DE DESARROLLAR ELEVACIONES POSTERIORES DE LAS TRANSAMINASAS. EXISTEN REPORTES POSTMERCADEO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA, INCLUYENDO ALGUNAS FATALIDADES. ÉSTAS HAN OCURRIDO GENERALMENTE 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. ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS, CON O SIN ELEVACIÓN DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA FUERON REPORTADAS 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, SIN EMBARGO UNA RELACIÓN CAUSAL DEFINITIVA CON LOPINAVIR/RITONAVIR NO HA SIDO ESTABLECIDA. DEBE CONSIDERARSE UN CONTROL INCREMENTADO DE LAS ENZIMAS AST/ALT EN ESTOS PACIENTES, ESPECIALMENTE DURANTE LOS PRIMEROS MESES DEL TRATAMIENTO CON EL LOPINAVIR/RITONAVIR. RESISTENCIA - RESISTENCIA CRUZADA: SE HAN OBSERVADO VARIOS

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

GRADOS DE RESISTENCIA CRUZADA ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA. EL EFECTO DE LA TERAPIA CON EL LOPINAVIR/RITONAVIR SOBRE LA EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA ADMINISTRADOS POSTERIORMENTE ESTÁ BAJO INVESTIGACIÓN. 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 ADICIONALMENTE EL FACTOR VIII. EN MÁS DE LA MITAD DE CASOS REPORTADOS, EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA CONTINUÓ O SE REINTRODUJO. NO SE HA ESTABLECIDO UNA RELACIÓN CAUSAL O UN MECANISMO DE ACCIÓN ENTRE LA TERAPIA CON EL INHIBIDOR DE LA PROTEASA Y ESTOS EVENTOS. PROLONGACIÓN DEL INTERVALO PR: EL LOPINAVIR/RITONAVIR HA MOSTRADO CAUSAR UNA PROLONGACIÓN ASINTOMÁTICA MODESTA DEL INTERVALO PR EN ALGUNOS PACIENTES. EXISTEN RAROS REPORTES DE UN BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR DE SEGUNDO O TERCER GRADO, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIACA ESTRUCTURAL SUBYACENTE Y ANORMALIDADES PREEXISTENTES EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN O EN PACIENTES QUE RECIBEN MEDICACIONES CONOCIDAS POR PROLONGAR EL INTERVALO PR (TALES COMO EL VERAPAMILO O EL ATAZANAVIR), EN PACIENTES QUE RECIBEN EL LOPINAVIR/RITONAVIR. EL LOPINAVIR/RITONAVIR DEBE SER USADO CON PRECAUCIÓN EN TALES PACIENTES. ELEVACIÓN DE LOS LÍPIDOS: EL TRATAMIENTO CON EL LOPINAVIR/RITONAVIR HA RESULTADO EN AUMENTOS EN LA CONCENTRACIÓN DEL COLESTEROL TOTAL Y DE LOS TRIGLICÉRIDOS. DEBE HACERSE UN ANÁLISIS DE LOS TRIGLICÉRIDOS Y DEL COLESTEROL ANTES DE COMENZAR LA TERAPIA CON EL LOPINAVIR/RITONAVIR Y A INTERVALOS PERIÓDICOS DURANTE LA TERAPIA. LOS TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS SE DEBEN MANEJAR CLÍNICAMENTE, SEGÚN SE CONSIDERE APROPIADO. SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE: SE HA REPORTADO SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH TRATADOS EN COMBINACIÓN CON UNA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL, INCLUYENDO EL LOPINAVIR/RITONAVIR. DURANTE LA FASE INICIAL DE LA COMBINACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL, CUANDO EL SISTEMA INMUNE RESPONDE, LOS PACIENTES PUEDEN DESARROLLAR UNA RESPUESTA INFLAMATORIA A LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASINTOMÁTICAS O RESIDUALES (TALES COMO LA INFECCIÓN CON EL MYCOBACTERIUM AVIUM, CITOMEGALOVIRUS, NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA O TUBERCULOSIS) QUE PUEDEN REQUERIR UNA EVALUACIÓN POSTERIOR Y TRATAMIENTO. LOS DESÓRDENES AUTOINMUNES

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

(TALES COMO LA ENFERMEDAD DE GRAVES, POLIMIOSITIS Y EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ) SE HAN REPORTADO QUE OCURREN TAMBIÉN EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA RECONSTITUCIÓN AUTOINMUNE, SIN EMBARGO, EL TIEMPO PARA SU COMIENZO ES MÁS VARIABLE Y PUEDE OCURRIR VARIOS MESES LUEGO DE INICIADO EL TRATAMIENTO. USO GERIÁTRICO: LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE LOPINAVIR/RITONAVIR NO INCLUYERON NÚMEROS SUFICIENTES DE INDIVIDUOS DE 65 AÑOS O MÁS, PARA DETERMINAR SI ELLOS RESPONDEN DIFERENTEMENTE DE LOS INDIVIDUOS MÁS JÓVENES. EN GENERAL, DEBE TENERSE PRECAUCIÓN ADECUADA EN LA ADMINISTRACIÓN Y EL CONTROL DE LOPINAVIR/RITONAVIR, EN PACIENTES ANCIANOS QUE REFLEJEN MAYOR FRECUENCIA DE UNA REDUCIDA FUNCIÓN HEPÁTICA, RENAL O CARDIACA Y DE UNA ENFERMEDAD CONCOMITANTE U OTRA TERAPIA CON FÁRMACOS.TOXICIDAD EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS: UNA DOSIS SEGURA Y EFICAZ DE LOPINAVIR/RITONAVIR SOLUCIÓN ORAL EN LA POBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS PREMATUROS NO HA SIDO ESTABLECIDA. LOPINAVIR/RITONAVIR SOLUCIÓN ORAL CONTIENE LOS EXCIPIENTES ALCOHOL (42,4% V / V) Y PROPILENGLICOL (15,3% W/V).LOPINAVIR/RITONAVIR SOLUCIÓN ORAL NO DEBE UTILIZARSE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS EN EL PERÍODO POSTNATAL INMEDIATO, DEBIDO A LA POSIBLE TOXICIDAD. CUANDO SE ADMINISTRA CONCOMITANTEMENTE CON PROPILENGLICOL, EL ETANOL INHIBE COMPETITIVAMENTE EL METABOLISMO DE PROPILENGLICOL, QUE PUEDE LLEVAR A CONCENTRACIONES ELEVADAS. LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PUEDEN TENER UN MAYOR RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL PROPILENGLICOL DEBIDO A LA DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD PARA METABOLIZAR EL PROPILENGLICOL, LO QUE CONDUCE A LA ACUMULACIÓN Y EL POTENCIAL DE EFECTOS ADVERSOS. LAS CANTIDADES TOTALES DE ALCOHOL Y PROPILENGLICOL DE TODOS LOS MEDICAMENTOS QUE SE VAN A ADMINISTRAR A LOS INFANTES DEBE SER TOMADO EN CUENTA PARA EVITAR LA TOXICIDAD DE LOS EXCIPIENTES. LOS INFANTES DEBEN SER VIGILADOS DE CERCA POR EL AUMENTO DE LA OSMOLARIDAD SÉRICA Y LA CREATININA SÉRICA Y LA TOXICIDAD RELACIONADA CON LOPINAVIR/RITONAVIR SOLUCIÓN ORAL, INCLUYENDO: HIPEROSMOLARIDAD, CON O SIN ACIDOSIS LÁCTICA, TOXICIDAD RENAL, DEPRESIÓN DEL SNC (INCLUYENDO ESTUPOR, COMA Y APNEA), CONVULSIONES, HIPOTONÍA, ARRITMIAS CARDÍACAS Y CAMBIOS EN EL ECG, Y LA HEMÓLISIS. CASOS POSTCOMERCIALIZACIÓN DE TOXICIDAD CARDIACA QUE AMENAZAN LA VIDA (INCLUYENDO BLOQUEO AV COMPLETO, BRADICARDIA, Y CARDIOMIOPATÍA), ACIDOSIS LÁCTICA, INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, DEPRESIÓN DEL SNC Y COMPLICACIONES RESPIRATORIAS QUE

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

	PUEDE CONDUCIR A LA MUERTE HAN SIDO REPORTADOS, SOBRE TODO EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS QUE RECIBIERON LOPINAVIR/RITONAVIR SOLUCIÓN ORAL. USO PEDIÁTRICO NO SE HAN ESTABLECIDO LOS PERFILES FARMACOCINÉTICOS NI DE SEGURIDAD DE LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 6 MESES DE EDAD. EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH DE 6 MESES A 18 AÑOS DE EDAD, EL PERFIL DE EVENTO ADVERSO OBSERVADO DURANTE ESTUDIOS CLÍNICOS FUE SIMILAR AL DE LOS PACIENTES ADULTOS. EL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE LOPINAVIR/RITONAVIR EN UNA SOLA DOSIS DIARIA NO DEBE SER UTILIZADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.
OBSERVACIONES:	LAS CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, ADVERTENCIAS, LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES. EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. "TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995."
VIDA UTIL:	TRES (3) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACION
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURAS MENORES A 30°C EN SU ENVASE Y EMAPAQUE ORIGINALES.
EXPEDIENTE No.:	20094876
RADICACIÓN No.:	2015082407

ARTICULO SEGUNDO.- Se aprueban los artes correspondientes al material de empaque y envase (CAJA PLEGADIZA, ETIQUETA DEL FRASCO PEAD) del producto de la referencia allegados como respuesta al auto mediante radicado No. 2016006080 del 22/01/2016, como único diseño para las presentaciones comerciales autorizadas. Los artes de material de envase y empaque deben incluir el numero de Registro Sanitario otorgado y ajustes a los textos aquí aprobados mediante la presente Resolución; De dichos artes reposa copia en el expediente, adicionalmente debe eliminar la franja verde y la leyenda de"Medicamento esencial". Anexar al expediente los artes con los cambios realizados. Adicionalmente se aprueba el Inserto con la Información Farmacológica, allegado como alcance a la respuesta al auto mediante radicado No. 2016006080 del 22/01/2016, la información contenida en él, fue acogida por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 05 de 2014 numeral 3.3.14., y el Acta No. 14 de 2015 numeral 3.4.5.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2016033581 DE 30 de Agosto de 2016
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, mediante Resolución No. 2014037846 del 14 de noviembre de 2014, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO TERCERO.- El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses bajo condiciones de humedad de 75%HR y Temperatura de 30°C.

ARTICULO CUARTO.- Contra la presente Resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante la Directora de Medicamentos y Productos Biológicos, del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 30 de Agosto de 2016
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
DIRECTORA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Proyectó: Legal: cgualdronp, Técnico: fquinteroj Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Digitally signed by LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Date: 2016.08.31 14:46:00 GMT
Reason: Invima
Location: Bogota, CO

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co