

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2023 Novena parte

**SESIÓN EXTRAORDINARIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2023
BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2023 SEM Octava parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 PRAMIPEXOL 1.5 mg TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20162329
Radicado : 20191079202 / 20211007083 / 20231242687
Intención : 2018001855
Fecha : 30/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol 1.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta 10 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.20 y Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.4.1, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante Actas No. 10 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.20. y No. 2 de 2023 SEM Segunda parte, Numeral 3.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, fabricados por Eurofarma Laboratorios S.A., con domicilio en Rodovia Presidente Castello Branco, km 35,6 Itaquí – Itapeví, Sao Paulo, Brasil.

Lo anterior por cuanto:

1. Perfiles de disolución Pramipexol 1.5 mg Tableta de liberación prolongada

- 1.1. No presentó validación analítica en el radicado inicial 20191079202 y tampoco en el radicado 20231242687 para los medios de disolución pH 6.8 y control de calidad.
- 1.2. No se evidenció soportes cromatográficos de los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad.
- 1.3. Los perfiles de disolución fueron desarrollados por dos centros diferentes: EQUALIS (medios de disolución pH 1.2 y 4.5) y REBLAS (medio de disolución pH 6.8). Tampoco allegaron certificados que dieran cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022, en la fecha que cubrió la realización del estudio.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 1.4. Los perfiles de disolución se comparan con el producto innovador y no frente al biolote 123/12B del producto Pramipexol 0.375 mg tabletas liberación prolongada.
 - 1.5. Para los perfiles de disolución pH 1.2 y 4.5, no se evidenció el cálculo de f_2 , por lo cual no da cumplimiento a la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos.
 - 1.6. No allegaron los certificados de análisis de los productos test Pramipexol 1.5 mg Tableta de liberación prolongada (lotes: 648464 y 125/12B), empleados en los perfiles de disolución.
2. Perfiles de disolución Pramipexol 0.75 mg Tableta de liberación prolongada
- 2.1. No presentó validación analítica para los medios de disolución pH 1.2, 6.8 y control de calidad.
 - 2.2. No allegó perfiles de disolución para el medio de disolución pH 6.8 y control de calidad.
 - 2.3. No se evidenció soportes cromatográficos de los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y control de calidad.
 - 2.4. No allegó certificación del centro EQUALIS que diera cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022, en la fecha que cubrió la realización del estudio.
 - 2.5. Los perfiles de disolución se comparan con el producto innovador y no frente al biolote 123/12B del producto Pramipexol 0.375 mg tabletas liberación prolongada.
 - 2.6. Para los perfiles allegados, no se evidenció el cálculo de f_2 , por lo cual no da cumplimiento a la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos.
 - 2.7. No allegó el certificado de análisis del producto test Pramipexol 0.75 mg Tableta de liberación prolongada (lote: 634616), empleado en los perfiles de disolución.
 - 2.8. No se evidenció fórmula cuali cuantitativa del producto Pramipexol 0.75 mg Tableta de liberación prolongada (Numeral 10.3.1, anexo técnico 1, resolución 1124 de 2016).

Se le recuerda al interesado que el principio activo Pramipexol, es clase 1 en el sistema de clasificación biofarmacéutica, sin embargo, dada la liberación del producto, no puede optar por este tipo de bioexención (Numeral 2, Resolución 1124 de 2016; Numeral 10.1.1., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.2 CICLOSPORINA 25 MG CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20160522
Radicado : 20191055429 / 20211001401 / 20211057893 / 20211136950 / 20211136137 /
20211136128 / 20211191639 / 20231182118
Intención : 2019002105
Fecha : 26/03/2019
Interesado : SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante : GERMED FARMACÉUTICA LTDA

Composición:
Cada cápsula contiene 25 mg de ciclosporina

Forma farmacéutica: Cápsula dura blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2023029194 de 30 de Junio de 2023 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar el concepto de negación para el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis, para los productos Citablos® Ciclosporina 25 mg y 50 mg Cápsula blanda fabricado por GERMED FARMACÉUTICA LTDA., Brasil, del Acta 2 de 2023 SEM, Segunda parte, numeral 3.1.7.1.

Lo anterior, por cuanto el interesado no desvirtuó lo motivos de negación:

1. Para los perfiles de disolución presentados inicialmente en el radicado 20191055429, el interesado únicamente presenta perfiles de disolución a pH 1.2 con tensoactivo (0.5% de laurilsulfato de sodio). No obstante, aunque el interesado argumenta que no es necesario realizar los perfiles de disolución a los pH 4.5 y 6.8, debido a la tecnología del producto (Self Emulsifying Drug Delivery Systems, SEDDS), indicando además, que para estos productos el parámetro más importante es el tamaño de gota (partícula) y no el pH, tampoco allegan soportes experimentales de los productos Citablos® Ciclosporina 25 mg y 50 mg Cápsula blanda, que sustenten y evidencien esa consideración teórica sobre la tecnología SEDDS.

Por lo anterior, no dio cumplimiento a lo estipulado en el numerales 10.3 y 10.6, del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

2. No allegó soportes cromatográficos de los nuevos perfiles de disolución presentados en respuesta auto y alcances al radicado a la respuesta auto. Con respecto a los certificados de análisis de los productos, la documentación no fue presentada oportunamente en el auto de requerimiento.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se le recuerda al interesado, que si bien la resolución no es explícita en solicitar información extra como soportes cromatográficos y certificados análisis, es importante presentarlos, debido a que estos brindan información trazable.

3. No allegó validación de la metodología analítica a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 y medio de control de los nuevos perfiles de disolución allegados bajo alcance al radicado 20211191639.

La Sala Especializada de Medicamentos se permite reafirmar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución.

3.1.7.3 LINALIDO® 25 MG CAPSULAS

Expediente : 20177578
Radicado : 20201040978 / 20221175886 / 20231094732
Fecha : 27/02/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003942 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.23, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No.24 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.23. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio *in vivo* del producto Linalido (lenalidomida) 25 mg cápsula fabricado por Laboratorio Hetero Labs Limited con domicilio en Talangana India frente al producto Revlimid ® lenalidomida 25 mg cápsula de Celgene.

Considerando que se aprobó el estudio *in vivo* para el producto Linalido (lenalidomida) 25 mg cápsula y que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para bioexención del Acta 24 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.23 considera aprobar los estudio de bioequivalencia *in vitro* por bioexención basados en proporcionalidad de dosis para los productos Linalido (lenalidomida) para las concentraciones 5 mg, 10 mg y 15 mg cápsula, frente al producto Linalido (lenalidomida) 25 mg cápsula, productos fabricados por el mismo fabricante Laboratorio Hetero Labs Limited con domicilio en Talangana India.

3.1.7.4 LEDOBOOK (LENALIDOMIDA) 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20176428
Radicado : 20201021452 / 20211219907 / 20221012826

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 05/02/2020
Interesado : Aurobindo Phama Colombia S.A
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011235 emitido mediante Acta 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto LEDOBOOK 25 mg (Lenalidomida) cápsulas, fabricado por Eugia Pharma Specialities Limited, con domicilio en Survey No. 550, 551 & 552, Kolthur Village, Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri, District Medchal, Telangana, 500101, India., frente al producto de referencia Revlimid® 25 mg harde Kapsler Lenalidomid (Lenalidomida) fabricado por Celgene Europe BV, Países Bajos.

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote menor a 100.000 unidades. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

Se aclara que el presente concepto, se hace únicamente para el producto LEDOBOOK 25 mg Cápsulas, ya que no se adjuntó información de las concentraciones de 5 mg, 10 mg y 15 mg.

3.1.7.5 LATEFA®

Expediente : 20071501
Radicado : 20201151084 / 20211164119 / 20221014042 / 20221254603
Fecha : 08/05/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina + 600 mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20201151084 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta 24 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para la modificación de cambio de fórmula cuali-cuantitativa presentados para el producto LATEFA® (Efavirenz 600 mg – Lamivudina 300 mg – Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg) Tabletas recubiertas fabricado por Hetero Labs Limited (Unit III), con domicilio en Plot No. 22 – 110, IDA, Jeedimetla, Hyderabad – 500 0 55, Telangana, India, frente a los productos de referencia: SUSTIVA® (Efavirenz 600 mg) tabletas, del fabricante Bristol Myers Squibb Princeton, NJ 08543, Estados Unidos de América (USA); EPIVIR® (Lamivudina 300 mg) tabletas, del fabricante GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709, Canadá; y VIREAD® (Tenofovir Disoproxil fumarato 300 mg) tabletas, del fabricante Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA, Alemania.

Lo anterior, por cuanto:

1. No allegó un soporte que indicara que el centro Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. con domicilio 1st Floor, VEDANT Complex, Nr. Y.M.C.A. Club, S.G. Highway Road, Vejalpur, Ahmedabad 380 051, Gujarat, India, en el cual se desarrolló la etapa bioanalítica para los activos Lamivudina y Tenofovir, se encontraba certificado por parte de alguna de las agencias de referencias mencionadas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Si bien es cierto que, en el requerimiento inicialmente indicaba que la Resolución 1124 de 2016 no contempla certificaciones de centros expedidas por la OMS, dicho artículo es modificado actualmente por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022, en el cual se menciona que el INVIMA aceptará los certificados de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) o sus equivalentes emitidos por la OMS. Sin embargo, el certificado presentado en el radicado inicial No. 20201151084 en los folios 1571-1580, aunque es emitido por la OMS, es del año 2007 y el estudio fue conducido en el año 2016. Adicionalmente, el certificado corresponde a la sede Veeda Clinical Research Pvt. Ltd Shivalik Plaza-A, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad – 380 015, India.

2. Con respecto a la documentación para ampliación de tamaño de lote:
 - 2.1 Se evidenció que el biolote (L: E161448), se encontraba vencido en los ensayos de disolución allegados bajo los radicados 20221014042 y 20221254603 (Folio 3-6 del radicado 20221254603).
 - 2.2 No se incluyeron los certificados de análisis de los estándares utilizados en la validación analítica y en los perfiles de disolución.
 - 2.3 En los perfiles de disolución para el activo efavirenz, los coeficientes de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de 10 minutos son mayores del 20% y en otros puntos mayor al 10% para todos los pHs.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2.4 No presentó datos clínicos de apoyo o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia.

Por otro lado, no se evidencia que esté aprobado un estudio de bioequivalencia *in vivo/in vitro* por parte de esta Sala para el producto LATEFA® (Efavirenz 600 mg – Lamivudina 300 mg – Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg) Tabletas recubiertas, con expediente 20071501, con la fórmula cuali-cuantitativa aprobada actualmente del fabricante Hetero Labs Limited (Unit III) Plot No. 22 – 110, IDA, Jeedimetla, Hyderabad – 500 0 55, Telangana, India. Por lo tanto, la Sala recomienda al Grupo de Registros Sanitarios llamar a revisión de oficio al producto LATEFA®, dado que el interesado no logró demostrar la seguridad y eficacia del producto y mediante el artículo 25 del Decreto 334 del 2022 se aplique la medida sanitaria de seguridad e inicie procesos sancionatorios que considere procedente.

3.1.7.6 GEFTRA® 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20187314
Radicado: 20201148560 / 20211187635 / 20211198965 / 20221136950
Fecha: 07/09/2020
Interesado: Seven Pharma Colombia.
Fabricante: Hetero Labs Limited.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Gefitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008542 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.25, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 05 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.25., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto GEFTRA® 250 mg tabletas recubiertas fabricado por Hetero Labs Limited. con domicilio en Telangana, India, frente al producto Iressa fabricado por Astrazeneca con domicilio en Reino Unido.

3.1.7.7 PREGABALINA 150 MG

Expediente : 20142133
Radicado : 20201163321 / 20201211546 / 20211055008 / 20211231725
Fecha : 13/09/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : MSN Laboratories Privated Limited

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003978 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.43, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante el Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.43., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención del producto Pregabalina 150 mg cápsula dura fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Plot No. 42 Anrich industrial Estate, Bollaram, Medak Dist, - 205325 Telangana, India; frente al producto de referencia LYRICA® (Pregabalina) 150 mg cápsula dura, fabricado por PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, Alemania.

3.1.7.8 PREGABALINA 75 MG

Expediente : 20142132
Radicado : 20201163322 / 20201215900 / 20211053947
Fecha : 13/09/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : MSN Laboratories Privated Limited

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003979 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.44, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante el Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.44., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioexención del producto Pregabalina 75 mg cápsula dura fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Plot No. 42 Anrich industrial Estate, Bollaram, Medak Dist, - 205325 Telangana, India; frente al producto de referencia LYRICA® (Pregabalina) 75 mg cápsula dura, fabricado por PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, Alemania.

Lo anterior, por cuanto:

- No dio respuesta satisfactoria al requerimiento 1 en el cual se le solicita aclarar cómo fueron evaluados en la validación los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 4,5 y pH 6,8, en el cual indica que fueron evaluados teniendo en cuenta lo establecido en los protocolos de validación: VT-(PREG.DIS)-9481-V00 Protocolo de Validación del método analítico para el perfil de disolución de Pregabalina 75 mg en buffer pH 4.5 y VT-(PREG.DIS)-

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

9494-V00 Protocolo de Validación del método analítico para el perfil de disolución de Pregabalina 75 mg en buffer pH 6.8. Sin embargo, en la información allegada, solo se evidenció la información para el protocolo de validación a pH 1.2.

- No dio respuesta satisfactoria al requerimiento 5, ya que la información de los equipos utilizados para el informe de validación de buffer pH 4.5 y 6.8, no fue allegada.
- Se evidencia que la información allegada mediante radicado No. 20201215900 y los vínculos compartidos del mismo, no corresponden al fabricante MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED y en su lugar allegaron información relacionada con otros fabricantes diferentes a la solicitud tales como: NORMON S.A. y LABORATORIOS LICONSA S.A.

3.1.7.9 VENLAFAXINA 150 MG

Expediente : 20024115
Radicado : 20201163420 / 20211213460
Fecha : 14/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente venlafaxina 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010272 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* en el Acta No. 05 de 2021 SEM, numeral 3.1.7.7. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio por las siguientes razones:

1. No allegó la validación de los procesos analíticos, con argumentos de no tenerla porque el centro cerro tiempo posterior al desarrollo del estudio.
2. No allegó los datos primarios solicitados entre ellos las áreas, ni tiempo de muestreo obtenidas de las muestras de los participantes.
3. No allegó la información solicitada de las tablas identificadas como figura 4 aleatorización de los participantes estudio prandial y figura 5 aleatorización de los participantes estudio pos-prandial, con el argumento de no tener la documentación completa Adicional el interesado indica que se anonimizo al patrocinador la información

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los voluntarios por protección de datos y confidencialidad. Pero ante el requerimiento que hace el Invima se debe presentar la información solicitada.

4. No cumple con lo establecido de las condiciones para estudio en ayuno y con comida, en la respuesta indica fue el mismo menú lo cual no es procedente.

5. No allegó el control que realizó el centro responsable de toma de muestra de cada participante para cada estudio.

6. No allegó los resultados preclínicos realizados a los participantes, documento generado por el centro responsable.

Finalmente, considerando que se evidencia que no cuentan con la información completa del estudio presentado, es importante que el interesado tenga en cuenta lo establecido en el anexo técnico 3 Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) "Guía de inspección de centros de BD y BE numerales 2.6.19 y 2.25.3 el almacenamiento de la documentación de los estudios de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.10 MOFMY® MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188622
Radicado : 20201166852 / 20211179585
Fecha : 17/09/2020
Interesado : Hetero Labs Limited
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008243 emitido mediante Acta 02 de 2021 SEM, Numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 02 de 2021 SEM, Numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto MOFMY® Micofenolato de Mofetilo 500 mg Tabletas recubiertas fabricado por HETERO LABS. LTD. UNIT V. APIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla (Mandal), Mahaboob Nagar (District) Pin 509301, Andhra Pradesh, India (que corresponde a la misma planta de fabricación actual: HETERO LABS. LTD. UNIT V, Sy. No. 439, 440, 441, 458, TSIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist, India; el cambio de dirección es a raíz de las actualizaciones de la nomenclatura por situaciones internas del Estado); frente al producto de referencia CellCept® (Micofenolato de Mofetilo)

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

500 mg Tablet, fabricado por Genentech USA, Inc. A Member of the Roche Group, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América.

3.1.7.11 VALCOTE® ER 250 MG

Expediente : 19944041
Radicado : 20201159048 / 20211177158
Fecha : 30/09/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Abbott Laboratorios de Mexico S.A de C.V

Composición: Cada tableta contiene Divalproato sódico 269,1 mg (equivalente a ácido valproico 250 mg)

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006112 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta 05 de 2021 numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como prueba de equivalencia *in vitro* para la modificación presentada en el Radicado 20201159048, como soporte para la adición del fabricante Abbott Laboratorios de México con domicilio en Calz De Tlalpan No. 3092, Col. Ex Hacienda Coaoa, C.P 04980, Coyoacán, Ciudad de México, México, dando cumplimiento al numeral 10.5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.12 MYORITMO

Expediente : 19997996
Radicado : 20201182525 / 20211187858
Fecha : 06/10/2020
Interesado : ADS PHARMA SAS
Fabricante : NUTRI MACK S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 0,6 mg de beta metildigoxina

Forma farmacéutica: solución oral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20201182525 / 20211187858 se solicita la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto beta metildigoxina en solución que contiene 0,6 mg/mL.

Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Justificar por qué la fórmula cualicuantitativa allegada en la solicitud, presenta cambios frente a la aprobada actualmente en el instituto.
2. Se evidencia una vez realizada la revisión que el producto no cuenta con estudio de bioequivalencia aprobado, por lo tanto, deben allegar los estudios de bioequivalencia o los soportes establecidos en el numeral 4. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 *Cuando no son necesarios los estudios de equivalencia. En las siguientes circunstancias, los productos farmacéuticos multifuente se consideran equivalentes sin necesidad de una documentación adicional:*

b (...) Cuando los productos farmacéuticamente equivalentes son soluciones para uso oral (por ejemplo, jarabes, elixires y tinturas), contienen el IFA en la misma concentración molar que el producto de referencia, los mismos excipientes funcionales en concentraciones similares (si el IFA es BCS Clase 1) y los mismos excipientes (no solo el funcional) en concentraciones similares (para IFAs de otras clases del BCS); (...)

3. Describir de forma detallada, mediante un cuadro comparativo las modificaciones que están realizando, dado que es un producto de estrecho margen terapéutico. Dichas modificaciones deben cumplir con lo establecido en el numeral 10.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, el cual remite a las guías de la OMS para modificaciones y las guías para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos síntesis química, gases medicinales y radiofármaco publicada en la página web del Invima.
4. Se recuerda que previo a realizar la solicitud de modificaciones que puedan afectar la biodisponibilidad de los productos presentes en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 debe tener un estudio de bioequivalencia aprobado.
5. Se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos, para la modificación solicitada para el producto.

3.1.7.13 PREGABLINA 150 MG

Expediente : 20190070
Radicado : 20201183813 / 20221002540
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021015581 emitido mediante Acta 08 de 2021 SEM. Numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta 08 de 2021 numeral 3.1.7.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto pregabalina 150 mg cápsula fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A., Brasil frente al producto de referencia Lyrica® de Pfizer manufacturing Deutschland GmbH.

3.1.7.14 PREGABLINA 75 MG

Expediente : 20189651
Radicado : 20201179309 / 20221083491
Fecha : 01/10/2020
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001049 emitido mediante Acta 08 de 2021 SEM numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y considerando que en el numeral 3.1.7.13 de esta Acta se aprobó el estudio *in vivo* para el producto pregabalina 150 mg expediente 20190070, adicionalmente considerando que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis como prueba de equivalencia *in vitro* para el producto pregabalina 75 mg frente al producto Pregabalina 150 mg, fabricados por Eurofarma Laboratorios S.A., Brasil.

3.1.7.15 PRYDER® VENLAFAXINA (CLORHIDRATO) 75 MG TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20189613

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20201178859 / 20211293882
Fecha : 01/10/2020
Interesado : EXELTIS SAS
Fabricante : Laboratorios Liconsa, S.A España

Composición: Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación prolongada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021015190 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.12, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* realizado en ayuno y con alimentos y en estado estacionario con alimentos para el producto Pryder® Venlafaxina (clorhidrato) 75 mg tableta de liberación prolongada, fabricado por Laboratorio Liconsa S.A con domicilio en Azuqueca de Henares (Guadalajara) España., frente al producto de referencia Vandral Retard® Venlafaxina (Clorhidrato) 75 mg cápsulas de liberación prolongada fabricado por Wyeth.

3.1.7.16 TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20192753
Radicado : 20201216775 / 20231112069
Fecha : 19/11/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : LEK PHARMACEUTICALS, ESLOVENIA

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene Tacrolimus 5 mg

Forma farmacéutica: cápsulas duras de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021 SEM numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 14 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos Tacrolimus 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada fabricados por Lek Pharmaceuticals, d.d., Eslovenia, frente al biolote del

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

producto Tacrolimus 5 mg, cápsulas duras de liberación prolongada fabricado por Lek Pharmaceuticals, d.d., Eslovenia.

3.1.7.17 MARTESIA® 25 MG

Expediente : 20015000
Radicado : 20201258606 / 20211126741 / 20221159707 / 20221229849
Fecha : 30/12/2020
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : MEGA LABS S.A (URUGUAY)

Composición:
Cada cápsula dura contiene pregabalina 25 mg

Forma farmacéutica: cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002302 emitido mediante Acta No. 22 del 2021 SEM numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante el Acta No. 22 de 2021 SEM, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioexención por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para cambio de fabricante presentados para el producto Martesia 25 mg (pregabalina 25 mg) cápsulas fabricado por Mega Labs S.A. con domicilio ruta 101, Km 23.500 Canelones, Uruguay., frente al producto de referencia Lyrica® 25 mg cápsula del fabricante Pfizer, Alemania.

Lo anterior, por cuanto:

1. Se evidenció que la validación de la metodología analítica fue llevado a cabo en una fecha posterior a la realización de los perfiles de disolución.
2. No allegaron los datos experimentales de los perfiles de solubilidad del producto de estudio realizados en el rango de pH de 1.2 a 7.5 conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.18 DESVENLAFAXINA 100 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20196819
Radicado : 20201258798 / 20221235707
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene 100 mg de desvenlafaxina

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007611 emitido mediante Acta No. 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos mediante Acta No. 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad del producto DESVENLAFAXINA 100 MG tabletas de liberación prolongada, fabricado por Alembic Pharmaceuticals Limited De Gujarat, India, comparado frente al producto de referencia PRISTIQ® 100 mg tabletas de liberación controlada, fabricado por Pfizer Ireland Pharmaceuticals de Newbridge, Irlanda. La negación se fundamenta en el hecho de no haber presentado cómo fueron determinados en la validación bioanalítica los parámetros: Límite de detección, límite de cuantificación, estabilidad del analito en el equipo (automuestreador), y porcentaje de recuperación. No presentaron copia de la póliza de seguro médico que cubrió los estudios P14/16 y P15/16 para la determinación de desvenlafaxina en plasma humano de voluntarios sanos en las condiciones de ayunas y alimentados respectivamente, realizado en Biocinese – Centro de Estudios Biofarmacéuticos (Toledo-PR). Adicionalmente, no indicaron cómo realizaron los cálculos para determinar el tamaño de las muestras para los estudios P14/16 y P15/16 o soporte bibliográfico.

3.1.7.19 DESVENLAFAXINA 50 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20196790
Radicado : 20201258772 / 20221237854
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene 50 mg de desvenlafaxina

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007610 emitido mediante Acta 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos mediante Acta No. 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad del producto DESVENLAFAXINA 50 MG tabletas de liberación prolongada, fabricado por Alembic Pharmaceuticals Limited De Gujarat, India, comparado frente al producto de referencia PRISTIQ® 50 mg tabletas de liberación controlada, fabricado por Pfizer Ireland Pharmaceuticals de Newbridge, Irlanda. La negación se fundamenta en el hecho de no haber presentado cómo fueron determinados en la validación bioanalítica los parámetros: límite de detección, límite de cuantificación, estabilidad del analito en el equipo (automuestreador) y porcentaje de recuperación. No presentaron copia de la póliza de seguro médico que cubrió los estudios P12/16 y P13/16 para la determinación de desvenlafaxina en plasma humano de voluntarios sanos en las condiciones de ayunas y alimentados respectivamente, realizado en Biocinese – Centro de Estudios Biofarmacéuticos (Toledo-PR). Adicionalmente, no indicaron cómo realizaron los cálculos para determinar el tamaño de las muestras para los estudios P14/16 y P15/16 o soporte bibliográfico.

3.1.7.20 MOZOLA (TEMOZOLAMIDA 20 MG)

Expediente : 20196779
Radicado : 20201258763 / 20221224254
Fecha : 30/12/2020
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A

Composición:
Cada cápsula dura contiene temozolamida 20 mg

Forma farmacéutica: cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005906 emitido mediante Acta 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante el Acta No. 20 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia *in vitro* para el producto Mozola 20 mg (Temozolomida) cápsula dura (fabricado por Europharma Laboratorios S.A., Rodovia Presidente Castello Branco Km 35.6, Barrio Itaqui, Itapevi – Sao Paulo, Brasil.

Se le aclara al interesado que, los aspectos atinentes a la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología incluida en su solicitud, serán evaluados por el Grupo de Registro Sanitarios. Lo anterior teniendo en cuenta las recomendaciones en

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cambios en el proceso de manufactura por parte de la OMS en el Anexo 3 WHO guidelines on variations to a prequalified product.

3.1.7.21 DIPHERELINE® 3.75 MG

Expediente : 19931457
Radicado : 20201255643 / 20211272317
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante : IPSEN PHARMA BIOTECH

Composición: Cada vial contiene Triptorelina acetato equivalente Triptorelina base 3,75 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021015520 emitido mediante Acta 14 de 2021 numeral 3.1.7.9 y Acta 15 de 2021 numeral 3.1.7.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reitera el concepto emitido mediante Acta 14 de 2021 numeral 3.1.7.9 y Acta 15 de 2021 numeral 3.1.7.1 en el sentido de informar que los productos de referencia en Colombia corresponden a innovadores mundiales, por lo tanto, el producto Diphereline® 3,75 mg y Diphereline® 11,25 mg de Ipsen Pharma Biotech pueden ser usados como productos de referencia en Colombia, además del que ya se encuentra en el listado.

3.1.7.22 PEXIVAN® RIVAROXABAN 20 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20195711
Radicado : 20201256396 / 20221183590 / 20221187316
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 20 mg de rivaroxaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Antecedentes. Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEM, numeral 3.1.7.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudio de bioequivalencia *in vivo* del producto PEXIVAN® 20 mg tabletas recubiertas fabricado LABORATORIO LEGRAND S.A, con domicilio en Calle 19 No 68B-50, Bogotá, Colombia; frente al producto de referencia XARELTO® 20 mg comprimidos fabricado por Bayer México S.A.

3.1.7.23 LENALIDOMIDA 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20196456
Radicado : 20201258227 / 20211017152 / 20221177856 / 20231034746 / 20231109959
Fecha : 03/02/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT LTD

Composición:
Cada cápsula contiene lenalidomida 25 mg

Forma farmacéutica: cápsulas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022004349 emitido mediante Acta 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.4. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto Lenalidomida 25 mg cápsulas fabricado por BDR Pharmaceuticals International PVT LTD, frente al producto de referencia Revlimid® 25 mg cápsula, debido a que el interesado allegó perfiles de disolución comparativos para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, aunque, el producto test Lenalidomida 25 mg cápsulas fabricado por BDR Pharmaceuticals International PVT LTD no es cuantitativamente similar al producto de referencia Revlimid® 25 mg cápsula, incumpliendo lo establecido en el numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 (Calificación para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS).

3.1.7.24 LEVOTIROXINA SODICA 100 MCG

Expediente : 19974623
Radicado : 20231034672 / 20231120055 / 20231127320
Fecha : 17/02/2023
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 100 mcg de levotiroxina sódica

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023003002 emitido mediante Acta 01 de 2023 Conjunta SEM-SEMNNIMB, Numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta 01 de 2023 Conjunta SEM-SEMNNIMB, Numeral 3.1.7.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio bioequivalencia *in vivo* para modificación de fórmula cualicuantitativa presentado para el producto Levotiroxina sódica 100 mcg Tabletas recubiertas fabricado por Procaps S.A. con domicilio en Calle 80 No. 78B – 201, Barranquilla, Colombia frente al producto de referencia Eutirox® 100 mcg tabletas recubiertas fabricado por Merck, Darmstadt-Alemania.

Lo anterior, por cuanto:

1. No se realizó la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia *in vivo*, toda vez que se evidenció que la diferencia entre la potencia del producto test (103.6%) y producto de referencia (98.2%), es mayor al 5% (Numeral 7.3.2, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
2. No se allegaron los perfiles de concentración-tiempo medios semilogarítmicos tanto para el producto de referencia, como para el producto en estudio.
3. No se allegaron el 20% de los cromatogramas para los parámetros de la validación bioanalítica de cuantificación de levotiroxina: *Carry over*, selectividad, efecto matriz y estabilidad.
4. Teniendo en cuenta los resultados allegados de la validación bioanalítica RES-VAL-TEC-121-LEVO-V.04., se evidenció lo siguiente:
 - El no cumplimiento de los parámetros Precisión y exactitud: En el día 1, la muestra CC LIC P5 (Folio 508) y el día 3 de la muestra CC LIC P2 (Folio 509) de acuerdo a las Tablas 25 y 26, tienen valores que tuvieron que descartarse. Estos parámetros se deben evaluar en mínimo cinco muestras por concentración en 3 ensayos diferentes y no se tuvieron en cuenta dichos valores.
 - El no cumplimiento del parámetro de Integridad de dilución (Tabla 35, folio 515), toda vez que se evidenció que para el día 2, la muestra CC DIL P2 y para el día 3 las muestras CC DIL P2 y CC DIL P4 no cumplieron con el criterio de aceptación.
 - No se evidenció demostración de estabilidad a largo plazo, la cual debe ser mínimo de 4 meses de acuerdo al tiempo de almacenamiento de las muestras durante el estudio *in vivo*, lo anterior, teniendo en cuenta la información

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

registrada en la Tabla 2 y Tabla 3 y las tablas de secuencias cromatográficas presentadas en el informe de resultados.

3.1.7.25 LEVOTIROXINA SODICA 50 mcg

Expediente : 19974622
Radicado : 20231034657 / 20231114869
Fecha : 17/02/2023
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 50 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002385 emitido mediante Acta 01 de 2023 Conjunta SEM-SEMNNIMB, Numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante el Acta 01 de 2023 Conjunta SEM-SEMNNIMB, Numeral 3.1.7.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis para modificación de fórmula cualicuantitativa presentado para el producto Levotiroxina sódica 50 mcg Tabletas recubiertas fabricado por Procaps S.A. con domicilio en Calle 80 No. 78B – 201, Barranquilla, Colombia.

Lo anterior, por cuanto:

1. No allegó la validación de la metodología analítica completa que contemple los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, para los medios de disolución pH 1.2, 4.5 y 6.8, ni tampoco datos primarios, protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Cabe aclarar, que la metodología de la validación allegada únicamente menciona el medio de disolución de control de calidad (Agua).
2. No se incluyó en la validación de la metodología analítica para el medio de disolución control de calidad el estudio del efecto filtro, aunque la monografía USP para Levotiroxina sódica tabletas indica que debe pasar la solución en análisis por un filtro adecuado.
3. No allegó los certificados de análisis de los estándares de Levotiroxina, utilizados en la validación y en los perfiles de disolución; incluyendo el certificado de análisis del estándar secundario de Levotiroxina L: LRAB9086, con fecha de vencimiento

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2022-12-3, mencionado en el reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica, identificado con código REP- (LEVOTI.DIS)-11661- V00.

4. No indicó el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto Levotiroxina 50 mcg.
5. No allegó el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Levotiroxina 50 mcg, lote 1392861.
6. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo, no se evidencia aclaración acerca del área la cual pertenecen los equipos utilizados en el estudio. Tampoco allegó la siguiente información para los equipos:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño.
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación.
 - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración.
 - Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración.
 - Columna: certificado del proveedor y formato de uso.

Asimismo, por cuanto el estudio *in vivo* del producto Levotiroxina 100 mcg tabletas recubiertas, con Radicado No. 20231034672 se recomendó negar como figura en esta Acta en el numeral 3.1.7.24, no es procedente aprobar los perfiles de disolución comparativos.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 RIVAROXABAN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVAROXABAN 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVAROXABAN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20204324
Radicado : 20211113150 / 20211137001 / 20211247612
Fecha : 11/06/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre si el concepto emitido bajo el Acta No. 02 de 2023 SEM segunda parte, numeral 3.1.7.14 respecto a los estudios de bioequivalencia presentados por el titular para Rivaroxaban 20 mg tabletas recubiertas y Rivaroxaban 15 mg tabletas recubiertas, aplica para la concentración de Rivaroxaban 10 mg tableta recubierta (rad: 20211116922).

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte, numeral 3.1.7.14 respecto a los estudios de Bioequivalencia presentados por el interesado Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A., para Rivaroxaban 20 mg tabletas recubiertas y Rivaroxaban 15 mg tabletas recubiertas, aplica también para la concentración de Rivaroxaban 10 mg tableta recubierta.

Lo anterior, teniendo en cuenta que, para este principio activo, las Guías Internacionales de Referencia para Colombia indican que para demostrar Bioequivalencia se debe conducir un estudio de dosis única en condiciones de ayuno con la concentración de 10 mg y un estudio de dosis única en condiciones de alimentación con la concentración de 20 mg y el interesado, allega estudios *in vivo* y perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 10 mg, 15 mg y 20 mg.

3.3.2 DAPAGLIFOZINA

Expediente : 20214277
Radicado : 20211225937
Fecha : 26/10/2021
Interesado : ASCEND LABORATORIES SAS / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto para el radicado: 20211225937 de 26-10-2021 con expediente: 20214277, producto: Dapakem® 10 mg comprimidos recubiertos.

1. ¿Se requiere evaluación farmacológica para incluir la forma amorfa de la dapagliflozina en normas farmacológicas?
2. Este producto requerirá otros estudios como: ¿estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, por cuanto se estima que podría estar afectándose la solubilidad del medicamento y la disponibilidad del mismo en el organismo?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que cuando se presenta un principio activo con un éster o sal diferente al que ya se encuentra incluida en Normas Farmacológicas y para la misma indicación ya aprobada, el interesado deberá presentar los estudios de bioequivalencia respectivos y en caso de su aprobación será incluido en Normas. Asimismo, en caso de que la solicitud sea para una indicación diferente a la ya aprobada, el interesado deberá solicitar evaluación farmacológica completa incluyendo los estudios clínicos, farmacocinéticos y los que soporten la nueva indicación.

3.3.3 DAPAGLIFLOZINA

Radicado : 20231208556
Fecha : 04/08/2023
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA SAS.

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar inclusión en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 del principio activo DAPAGLIFLOZINA, con medicamento de referencia FORXIGA de AstraZeneca.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir a DAPAGLIFLOZINA en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia. El producto de referencia es FORXIGA®.

3.3.4 EVEROLIMUS

Radicado : 20221631355
Fecha : 22/11/2022
interesado : Aruna Asesores S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamento de la Comisión Revisora concepto frente a la siguiente solicitud:

(...) “solicitamos nos indiquen si es posible emplear como producto de referencia el medicamento Certican, que también es del titular Novartis, y que está disponible en las concentraciones de 0,25 – 0,5 – 0,75 y 1 mg, en un estudio de bioequivalencia in vivo de un producto multifuente cuyo IFA es Everolimus, su forma farmacéutica es tableta oral para deglutir, y está dirigido específicamente a la prevención del rechazo de trasplantes. En caso negativo, por favor indicar cuál sería el producto de referencia para ese estudio, y en qué dosificación debería administrarse.” (...)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de referencia para el estudio de bioequivalencia para el producto farmacéutico con principio activo Everolimus en las concentraciones 0,25 mg; 0,5 mg; 0,75 g y 1,0 mg tableta es Certican® fabricado por Novartis cuya indicación farmacológica para las concentraciones mencionadas es inmunosupresor indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de riñón, corazón e hígado e incluirlo como producto comparador de referencia para Everolimus en el Anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

Finalmente, la información de seguridad de un producto que ha demostrado ser bioequivalente debe corresponder a la información del producto de referencia, como lo establece en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, en la introducción.

3.3.5 Eltrombopag 75 mg Tabletas recubiertas. Eltrombopag 50 mg Tabletas recubiertas. Eltrombopag 25 mg Tabletas recubiertas

Expediente : 20260365
Radicado : 20231220011
Fecha : 17/08/2023

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre lo siguiente:

- Aclarar, si las concentraciones de 50 mg y 25 mg del producto test Trombopag® Tabletas recubiertas (Eltrombopag), pueden optar a una bioexención de proporcionalidad de dosis, frente al producto test Trombopag® 75 mg, el cual se comparó con el producto de referencia Revolade® 75 mg en un estudio de bioequivalencia *in vivo*. Cabe resaltar que la concentración de 75 mg para el principio activo Eltrombopag no está aprobada en normas farmacológicas y, por ende, no ha demostrado seguridad y eficacia.

CONCEPTO: Revisada su solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que los productos Trombopag® (Eltrombopag) 50 mg y 25 mg Tabletas recubiertas, no pueden optar a una bioexención por proporcionalidad de dosis frente al producto Trombopag® 75 mg Tabletas recubiertas, toda vez que este último no se encuentra en normas farmacológicas, por consiguiente, esta concentración no ha demostrado seguridad y eficacia.

De acuerdo a lo anteriormente señalado, debe surtir el trámite correspondiente para la inclusión en normas farmacológicas ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora; cabe resaltar que, para ello, debe adjuntar soportes de seguridad y eficacia para la concentración de 75 mg, de acuerdo al artículo 27 del decreto 677 de 1995.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20201169597 / 20201181079 / 20231009288
Fecha : 20/01/2023
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta 02 de 2021 SEM numeral 3.3.2, considerando la petición presentada por el interesado en el radicado 20231009288, en el precisa la solicitud presentada inicialmente por el usuario con radicado 20201169597, la cual indique que:

1. *Incluir la Anfotericina B Liposomal en la lista de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia, Anexo No 2 de la Resolución No 1124 de 2016.*
2. *Aprobar el producto AmBisome dentro del listado de productos comparadores de referencia para los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos que contengan Anfotericina B Liposomal, de conformidad con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.*

Acta No. 02 de 2023 SEM Novena parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta 02 de 2021 numeral 3.3.2 de la SEM en el siguiente sentido:

De conformidad con artículo 4 de la Resolución 662 de 2022 la Sala Especializada considera incluir en el listado del anexo 2 de la Resolución 1124 de 2016, el producto farmacéutico con principio activo Anfotericina B liposomal cuyo producto de referencia es AmBisome fabricado por Gilead Sciences.

Siendo las 16:00 del día 24 de noviembre de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual