

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2023 Décima parte

SESIÓN ORDINARIA 4, 5 y 6 DE DICIEMBRE 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**

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 Gilberto Orozco Díaz
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 Novena parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

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

3.1.7.1 ABIRAVITAE® 250 MG (ABIRATERONA)

Expediente : 20174301
Radicado : 20191246996 / 20221230235
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Atlas Pharm S. A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 250 mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007155 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.35, 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 Acta No 12 de 2020 SEM Numeral 3.1.7.35, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Abiravita® 250 mg tabletas fabricado por Atlas Pharm S.A., Quartier Industriel, Route Principale numero 7, Rue C. Casablanca, 26100, Morocco, Marruecos frente al producto de Referencia Zytiga® 250 mg tabletas de Janssen-Cilag Spa Italia.

Lo anterior, por cuanto:

- El interesado no cumple con lo establecido en el numeral 7.9.3 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016, en cuanto el parámetro farmacocinético Area bajo la curva (AUC) está por fuera de los rangos de aceptación de bioequivalencia de 80.0% a 125.0%; y por lo tanto, no se puede concluir Bioequivalencia.

3.1.7.2 GEFALTINIB 250 MG

Expediente : 20178908
Radicado : 20201065777 / 20211170092
Fecha : 26/03/2020
Interesado : Al Pharma S.A.S
Fabricante : Teva Pharmaceuticals Industries Ltd

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Gefinitib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008018 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral

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

3.1.7.28 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. 24 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.28., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto GEFALTINIB® Gefitinib 250 mg Tabletas, fabricado por Teva Pharmaceutical Industries Ltd., con domicilio en 18 Eli Hurvitz St. Kfar Saba 44102, Israel, frente al producto de referencia IRESSA® (Gefitinib) 250 mg tabletas, fabricado por AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire. SK10 2NA, Vereinigtes Konigreich, Reino Unido.

3.1.7.3 LAPATINIB 250 mg

Expediente : 20188471
Radicado : 20201165108 / 20211166187 / 20211171379 / 20231242948
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT LTD

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2023039493 de 30 de Agosto 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: Revisada la información allegada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar el concepto del Acta 16 de 2022 SEM Numeral 3.1.7.12, por ende, se niega el estudio de bioequivalencia para el producto: LAPATINIX® tableta recubierta 250 mg, fabricado por BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT LTD con domicilio en R.S. No. 578 near Effluent Channel Road, Village Luna Ta-Padra, Dist. Vadodara, Gujarat, 391440, INDIA, frente al producto de referencia TYVERB® fabricado por Novartis Europharm Limited con domicilio en Vista Building Elm park, Merrion road, Dublin 4 Ireland. Lo anterior, por cuanto:

1. El interesado no allegó estudios de bioequivalencia *in vivo* en estado estacionario o en condiciones de alimentación. La Sala Especializada de Medicamentos considera que el estudio *in vivo* debió ser realizado en estado estacionario y con pacientes, por razones de seguridad; sin embargo, teniendo en cuenta que se realizó el estudio *in vivo* en condiciones de ayuno, la Sala considera que el estudio también debió haberse realizado en condiciones de alimentación y con pacientes, ya que si bien es cierto los estudios *in vivo* en estado de ayuno en voluntarios sanos son los más comunes, es

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

conocido que para el caso de lapatinib la biodisponibilidad aumenta cuando se administra en condiciones de alimentación tal como lo indica la literatura para el producto innovador: Los valores de AUC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores (Cmax aproximadamente 2,5 y 3 veces mayores) cuando se administró con una comida baja en grasas (5 % de grasa [500 calorías]) o con una comida rica en grasa (50 % de grasa [1.000 calorías]) respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La exposición sistémica a lapatinib también se ve afectada por la hora de administración en relación con la ingesta de alimentos. Cuando lapatinib se administró 1 hora después de ingerir una comida con bajo o alto contenido en grasas, los valores medios del AUC fueron aproximadamente 2 y 3 veces mayores respectivamente, en comparación con lapatinib administrado 1 hora antes de un desayuno bajo en grasas. Lo anterior no significa que la única forma para lograr una exposición terapéutica constante sea la administración del medicamento en condición de ayuno, sino que, se hace necesario que se estandarice la administración del medicamento de forma individual debido al efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de lapatinib y de acuerdo a las características del paciente, por tanto, sigue siendo necesario la presentación de los dos estudios para la demostración de bioequivalencia. (Numeral 7.4.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos aclara que el etiquetado actual aprobado para la administración de lapatinib del producto de referencia, indica que el producto puede administrarse una hora antes o una hora después de las comidas una vez al día, por lo tanto, no se podría concluir bioequivalencia para el producto test si no es posible garantizar que su biodisponibilidad es comparable al producto de referencia en condiciones de alimentación. Sólo se garantiza intercambiabilidad del producto cumpliendo estrictamente con la información farmacológica propuesta por el producto de referencia.

2. El interesado no allegó soportes cromatográficos de la validación bioanalítica con información que permita trazabilidad (Fecha de lectura, identificación de la muestra, etc.) conforme al Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Lo allegado en los folios 94 a 105 corresponde a cromatogramas representativos de la validación bioanalítica los cuales no son el 20% de los soportes cromatográficos solicitados ni tienen la información que permita trazabilidad.

3.1.7.4 RIVATHROMB 20 MG

Expediente : 20193512
Radicado : 20201226009 / 20221159772
Fecha : 01/12/2020
Interesado : MSN LABS AMERICAS SAS
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición: Cada tableta recubierta contiene rivaroxabán 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 02 de 2023 SEM Décima 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. 2022004764 emitido mediante Acta No. 12 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 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. El interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 12 de 2021 SEM, Numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Rivathromb® Rivaroxaban 20 mg tabletas, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, con domicilio en Surv No.: 1277, 1319 to 1324 Nandigama (Village), Kothur (Mandal), Mahabubnagar District, - 509216, Telengana, India., frente al producto de referencia Xarelto® 20 mg (Rivaroxaban) tabletas, fabricado por Janssen Ortho, LLC, Gurabo, PR 00778, Puerto Rico.

Lo anterior por cuanto:

- 1.1. El biolote (DTI412018A), según el certificado de análisis allegado, expiraba en 2016-11, por lo tanto, se encontraba vencido en las fechas que se realizaron los estudios *in vitro* de administración del producto con sonda gástrica y nasogástrica, (2017-03 y 2019-01).
- 1.2. No allegaron los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica de Rivaroxaban (mínimo 20%), ya que los soportes cromatográficos adjuntados en la respuesta a Auto corresponden a los sujetos del reporte bioanalítico.

2. 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 12 de 2021 SEM, Numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, fabricados por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, Telengana, India.

Lo anterior por cuanto:

- 2.1. Las fórmulas cuali cuantitativas de los productos Rivathromb® Rivaroxaban 15 mg y 10 mg tabletas no son proporcionales frente al producto de la concentración mayor: Rivathromb® Rivaroxaban 20 mg (Numeral 10.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- 2.2. No allegaron validación analítica de los perfiles de disolución para el medio pH 4.5 (en ausencia de surfactante) y control de calidad, conforme a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*.

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

Se permite informar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución.

- 2.3. No presentaron perfiles de disolución para los productos Rivathromb® Rivaroxaban 15 mg y 10 mg tabletas a pH 1.2, 4.5, 6.8 en ausencia de surfactante, conforme al numeral 10.6, de la Resolución 1124 de 2016 del anexo técnico 1: *“(…) Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido”.*
- 2.4. No allegaron certificados de análisis de los estándares empleados en la validación analítica.
- 2.5. No adjuntaron el 20% de los cromatogramas de la validación analítica.
- 2.6. No se evidenciaron perfiles de disolución, con el biolote DTI412018A.
- 2.7. Aunque el interesado solicitó plazo hasta el 2022-12 para presentar como anexo a esta respuesta nuevos perfiles de disolución, los cuales a la fecha no han sido allegados, se evidencia que el protocolo de la validación analítica y el reporte de la validación de la metodología analítica fueron aprobados en una fecha posterior a la realización de los perfiles de disolución que reposan actualmente en el expediente.
- 2.8. El certificado de BPM allegado corresponde al domicilio Plot No. 42, Anrich Industrial Estate, Boliaram, Medak Dist – 502 325 y no al fabricante que declaran en la solicitud: Surv No.: 1277, 1319 to 1324 Nandigama (Village), Kothur (Mandal), Mahabubnagar District, - 509216, Telengana, India.

3.1.7.5 APIXABAN 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195119
Radicado : 20201253449 / 20231000780
Fecha : 29/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : SANDOZ PRIVATE LTD M.I.D.C

Composición: Cada tableta recubierta contiene apixaban 5 mg

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 Acta 12 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.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. El interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta 12 del 2021 SEM numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Apixaban 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sandoz Private Limited M.I.D.C, Plot No. 8-A/2 & 8-B TTC industrial área, Kalwe Block, Village Digha Naka Navi Mumbai, Maharashtra 400708, India frente al producto de referencia Eliquis® 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Bristol-Myers Squibb, Australia.
2. 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 12 del 2021 SEM numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para el producto Apixaban 2,5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sandoz Private Limited M.I.D.C, Plot No. 8-A/2 & 8-B TTC industrial área, Kalwe Block, Village Digha Naka Navi Mumbai, Maharashtra 400708, India frente al biolote Apixaban 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sandoz Private Limited M.I.D.C, Plot No. 8-A/2 & 8-B TTC industrial área, Kalwe Block, Village Digha Naka Navi Mumbai, Maharashtra 400708, India.

Lo anterior por cuanto:

- No allegaron validación analítica de los perfiles de disolución presentados para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad, conforme a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

Se permite informar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución.

3.1.7.6 RYTMONORM® 150 MG TABLETAS

Expediente : 45820
Radicado : 20201256203 / 20211231649
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición:

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

Cada tableta recubierta contiene propafenona clorhidrato 150 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013754 emitido mediante Acta 15 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 dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.7.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como productos de referencia para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia a Rytmonorm® 150 mg y Rytmonorm® 300 mg (principio activo Propafenona) de Abbott.

3.1.7.7 SUNITINIB CÁPSULAS 50 MG

Expediente : 20196622
Radicado : 20201258589 / 20231206829
Fecha : 30/12/2020
Interesado : BIOSPIFAR S.A
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO.

Composición:

Cada cápsula contiene sunitinib malato equivalente a sunitinib 50 mg

Forma farmacéutica: cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004800 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. El interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Sunitinib malato 50 mg cápsulas fabricado por Lotus Pharmaceutical Co.,Ltda con domicilio en No.30 Chenggon 1 st Rd., Sinsing Village, Nantou City, 540 Nantou Country, Taiwán frente al producto de referencia Sutent® (Sunitinib 50 mg cápsulas) fabricado por Pfizer Limited, United Kingdom.

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

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote 50.000 cápsulas. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin estudio *in vitro*, según corresponda.

2. Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para el producto Sunitinib malato cápsulas de las concentraciones de 12.5 mg y 25 mg frente al biolote Sunitinib malato de 50 mg cápsula fabricados por Lotus Pharmaceutical Co.,Ltda con domicilio en No.30 Chenggon 1 st Rd., Sinsing Village, Nantou City, 540 Nantou Country, Taiwán.

Lo anterior por cuanto:

- La validación analítica de los perfiles de disolución comparativos presentados no incluyen los parámetros de precisión (repetibilidad, precisión intermedia), exactitud, efecto del filtro, estabilidad de la solución muestra y solución estándar con sus respectivos datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes de espectros tanto para el método como para el sistema.

Se permite informar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución.

Tenga en cuenta que la concentración de Sunitinib malato 37,5 mg cápsula no se encuentra incluida en normas farmacológicas, por tal motivo no procede la evaluación de la misma, hasta tanto no se haga el trámite correspondiente de inclusión a Normas Farmacológicas.

Siendo las 16:00 del día 06 de diciembre 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

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

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

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

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