



**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

ACTA No. 02 DE 2023 Cuarta parte

**SESIÓN ORDINARIA DEL 01, 02 Y 03 DE MARZO 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**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Invitados:

Dra. Liliana Carolina Arévalo González

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2023 SEM Tercera parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 EPIBALIN ER 330 mg

Expediente : 20208600
Radicado : 20211161223
Fecha : 12/08/2021
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 330 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo de:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética

No se ha establecido la eficacia de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para el tratamiento de la fibromialgia o como terapia complementaria para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

Contraindicaciones:

PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes.
Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina (ver Advertencias y precauciones, reacciones adversas)

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Angioedema

Ha habido informes posteriores a la comercialización de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con PREGABALINA. Los síntomas específicos incluyeron hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Suspenda PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Tenga cuidado al prescribir PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA a pacientes que hayan tenido un episodio previo de angioedema. En Además, los pacientes que están tomando otros medicamentos asociados con angioedema (p. ej., enzima convertidora de angiotensina inhibidores [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad en pacientes poco después del inicio del tratamiento con PREGABALINA. Las reacciones adversas incluyeron enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, sarpullido, disnea y sibilancias. Suspenda PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Comportamiento suicida e ideación

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluida la pregabalina, el ingrediente activo de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Monitorear a los pacientes tratados con cualquier DEA para cualquier indicación de aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, y / o cualquier cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento.

Análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AED diferentes mostró que los pacientes aleatorizados a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes asignados al azar al placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o la ideación entre 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas podría no ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente constante entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los AED de diversos mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 3 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 3. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes con placebo Con Eventos por 1000 pacientes	Pacientes con drogas Con Eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de Eventos en Drogas Pacientes / Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Medicamento adicional Pacientes con Eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3,5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1,5	2.9
Otro	1.0	1.8	1,9	0,9
Total	2.4	4.3	1.8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las de indicaciones epilepsia y la psiquiatría.

Cualquiera que esté considerando recetar PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA debe sopesar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. Muchas otras enfermedades para las que se recetan AED están asociadas a sí mismas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



suicidas y emergen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente que pueda estar relacionado con la enfermedad que se está tratando.

Informar a los pacientes y sus cuidadores y sus familias que PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alerta a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos sobre autolesiones.

Informe los comportamientos que preocupen de inmediato a los proveedores de atención médica.

Edema periférico

El tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin clínicamente enfermedad cardíaca o vascular periférica significativa, no hubo asociación aparente entre el edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no fue asociado con cambios de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática.

En ensayos clínico controlados para indicaciones de dolor, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la fase simple ciego fue del 5,3% de los pacientes. En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, El 0,8% de los pacientes con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se retiraron debido a edema periférico durante la fase simple ciego.

Se observaron frecuencias más altas de aumento de peso y edema periférico en pacientes que tomaban tanto PREGABALINA como un agente antidiabético tiazolidindiona en comparación con pacientes que toman cualquiera de los medicamentos solos. La mayoría de los pacientes que utilizaron agentes antidiabéticos de tiazolidindiona en la base de datos de seguridad general fueron participantes en estudios de dolor asociado con la neuropatía periférica diabética. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% (2/60) de los pacientes que estaban usando agentes antidiabéticos de tiazolidindiona solamente, el 8% (69/859) de los pacientes que fueron tratados con PREGABALINA solamente, y el 19% (23/120) de los pacientes que estaban tomando PREGABALINA y tiazolidinediona agentes antidiabéticos. De manera similar, se informó aumento de peso en el 0% (0/60) de los pacientes que solo tomaban tiazolidinedionas; 4% (35/859) de los pacientes en PREGABALINA solamente; y el 7,5% (9/120) de los pacientes con ambos fármacos.

Como la clase de medicamentos antidiabéticos tiazolidindiona puede causar aumento de peso y / o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o dando lugar a insuficiencia

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cardíaca, vigilar a los pacientes para detectar el desarrollo de edema cuando se coadministra PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA y estos agentes. Porque hay datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con Estado cardíaco de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), vigile a estos pacientes para detectar una posible exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva síntomas al usar PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Mareos y somnolencia

PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede provocar mareos y somnolencia. Informe a los pacientes que los mareos y los mareos relacionados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA la somnolencia puede afectar su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. Uso concomitante de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos (ver Fármaco Interacciones).

En los ensayos controlados de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para indicaciones de dolor, el 24% de los pacientes experimentaron mareos. Pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA durante la fase simple ciego; la somnolencia fue experimentada por el 15,8% de pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después del inicio del tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA y se produjo con mayor frecuencia a dosis más altas. Los mareos y la somnolencia fueron los efectos adversos y reacciones que conducen con mayor frecuencia a la abstinencia (2,4%, 1,2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados.

En pacientes tratados con PREGABALINA que notificaron estas reacciones adversas en estudios a corto plazo, controlados, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

Aumento de peso

El tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede provocar aumento de peso. En los ensayos controlados de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para indicaciones de dolor, el peso el 4% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA experimentó una ganancia durante la fase simple ciego. Eventos adversos de

Se observó un aumento de peso en el 3,7% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase de doble ciego.

En los ensayos clínicos controlados con PREGABALINA de hasta 14 semanas se observó un aumento del 7% o más sobre el peso inicial. En el 9% de los pacientes tratados con

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



PREGABALINA y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con PREGABALINA (0,3%) se retiraron de los ensayos controlados debido al aumento de peso. En estudios con PREGABALINA, el aumento de peso asociado fue relacionado con la dosis de pregabalina y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociado con el IMC basal, género o edad. El aumento de peso no se limitó a los pacientes con edema (consulte Advertencias y precauciones)

Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial a corto plazo estudios controlados con PREGABALINA, los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado a la pregabalina son desconocido.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con PREGABALINA ganaron un promedio de 1,6 kg (rango: -16 a 16 kg), en comparación a un aumento de peso promedio de 0,3 kg (rango: -10 a 9 kg) en pacientes con placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron PREGABALINA durante al menos 2 años, el aumento de peso promedio fue de 5,2 kg.

Si bien los efectos del aumento de peso asociado con la pregabalina sobre el control glucémico no se han evaluado, en ensayos clínicos controlados y abiertos a más largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con PREGABALINA no parece estar asociado con la pérdida del control glucémico (medido por HbA 1C).

Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida

Tras la interrupción brusca o rápida de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, algunos pacientes informaron síntomas que incluyen, insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. Puede producirse un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos tomando PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para el dolor si PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se suspende rápidamente. Con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA gradualmente durante un mínimo de 1 semana en lugar de suspender el medicamento de forma abrupta. La eficacia de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA como terapia adyuvante para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial no se ha establecido.

Potencial tumorigénico

En estudios preclínicos estándar in vivo de carcinogenicidad de por vida de pregabalina, una incidencia inesperadamente alta de se identificó hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones (consulte Toxicología no clínica). La clínica Se desconoce la importancia de este hallazgo. Experiencia clínica durante el desarrollo previo a la

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



comercialización de PREGABALINA no proporciona un medio directo para evaluar su potencial para inducir tumores en humanos.

En estudios clínicos en varias poblaciones de pacientes, que comprenden 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron tumores nuevos o preexistentes que empeoraron en 57 pacientes. Sin conocimiento de la incidencia y recurrencia de antecedentes en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se ve o no afectada por el tratamiento.

Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones de dolor, el 4,8% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la fase simple ciego informaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada. Menos del 1% de los pacientes interrumpió el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, 0,7% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en comparación con ningún paciente tratado con placebo experimentaron visión borrosa en la Fase de doble ciego.

Pruebas oftalmológicas planificadas prospectivamente durante el desarrollo previo a la comercialización de pregabalina, que incluyen La prueba de agudeza visual, la prueba formal del campo visual y el examen de fondo de ojo dilatado se realizaron en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con PREGABALINA y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con PREGABALINA y en el 12% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 2% de los pacientes tratados con PREGABALINA y en el 2% de los pacientes tratados con placebo.

Aunque se desconoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, informe a los pacientes para que notifiquen a su médico si se producen cambios en la visión. Si persiste la alteración visual, considere una evaluación adicional. Considere más Evaluación frecuente para pacientes que ya son monitoreados de manera rutinaria para detectar afecciones oculares

Elevaciones de creatina quinasa

El tratamiento con PREGABALINA se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Cambios medios en la creatina quinasa de desde el valor inicial hasta el valor máximo fueron 60 U / L para los pacientes tratados con PREGABALINA y 28 U / L para los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con PREGABALINA y el 0,7% de los tratados con placebo los pacientes tenían un valor de creatina quinasa al menos 3 veces el límite superior de lo normal. Tres tratados con PREGABALINA los sujetos tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

La relación entre estos eventos de miopatía y PREGABALINA no se comprende completamente porque los casos tenían factores documentados que puede haber causado o contribuido a estos eventos. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato sobre dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, especialmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre.

Suspenda el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA si se diagnostica o sospecha miopatía o si se producen niveles de la creatina quinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA como con PREGABALINA se asociaron con una disminución en el recuento de plaquetas. En la fase doble ciego de estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA experimentaron un cambio medio desde el valor inicial en el recuento de plaquetas de $11 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población PHN) y $14 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población femenina) en comparación con $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ en pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Un paciente tratado con PREGABALINA experimentó una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 10^3 / \mu\text{L}$ en pacientes con placebo. En la base de datos general de ensayos controlados, el 2% de los pacientes con placebo y el 3% de los pacientes con PREGABALINA experimentó una disminución potencialmente significativa de las plaquetas, definida como un 20% por debajo del valor inicial y menos de $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Un solo sujeto tratado con PREGABALINA desarrolló trombocitopenia grave con conteo de plaquetas menos de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$. En ensayos controlados aleatorios, PREGABALINA o PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA no se asociaron con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con PREGABALINA se asoció con una prolongación del intervalo PR. En análisis de datos de ECG de ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 mseg con dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg / día. Esto significa La diferencia de cambio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de RP mayor o igual al 25% de línea de base, un mayor porcentaje de sujetos con PR durante el tratamiento superior a 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado. Los análisis de subgrupos no identificaron un mayor riesgo de prolongación de la RP en pacientes con RP basal prolongación o en pacientes que toman otros

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



medicamentos que prolongan la PR. Sin embargo, estos análisis no pueden ser considerados definitivo debido al número limitado de pacientes en estas categorías

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejan las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética y fibromialgia en la que un total de 1242 pacientes recibieron PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Ambos estudios fueron retiros aleatorios diseño en el que una fase de optimización de dosis simple ciego de 6 semanas fue seguida de una fase doble ciego de 13 semanas. Los eventos adversos más comunes que conducen a la interrupción de la fase simple ciego del estudio que ocurren en mayor o igual al 0,3% de los pacientes se presentaron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, borrosidad visión y aumento de peso. Sesenta y cuatro por ciento de los pacientes experimentaron eventos adversos durante el estudio ciego simple fase, con los eventos adversos más comunes que ocurren en mayor o igual al 4% de los pacientes siendo mareos, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, edema periférico, náuseas, visión borrosa, sequedad de boca y aumento de peso.

Estudio controlado en neuralgia posherpética

Reacciones adversas que conducen a la discontinuación

En un ensayo clínico en pacientes con neuralgia posherpética, el 8,9% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA interrumpido prematuramente durante la fase simple ciego debido a reacciones adversas. Las razones más comunes para la interrupción debido a reacciones adversas fueron mareos (2,1%), somnolencia (0,87%) y periféricos edema (0,50%)

Reacciones adversas más comunes

La Tabla 4 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurren en un 1% o más de los pacientes con neuralgia posherpética que recibieron PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, independientemente de la fase del estudio.

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas informadas en mayor o igual al 1% de los sujetos en Cualquier

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fase del estudio PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con neuralgia posherpética*

	Fase ciega simple Pregabalina ER	Fase de doble ciego Pregabalina ER	Placebo
Clasificación de órganos del sistema	[N = 301]	[N = 208]	[N = 205]
Término preferido	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos del oído y del laberinto.			
Vértigo	31 (3,9)	2 (1,0)	1 (0,5)
Trastornos oculares			
Visión borrosa	30 (3,7)	1 (0,5)	0
Diplopía	8 (1,0)	1 (0,5)	0
Desórdenes gastrointestinales			
Boca seca	30 (3,7)	1 (0,5)	0
Náusea	24 (3,0)	7 (3,4)	0
Estreñimiento	22 (2,7)	0	0
Diarrea	11 (1,4)	2 (1,0)	1 (0,5)
Vómitos	9 (1,1)	3 (1,4)	1 (0,5)
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio			
Edema periférico	39 (4,9)	8 (3,8)	1 (0,5)
Fatiga	31 (3,9)	3 (1,4)	2 (1,0)
Edema	3 (0,4)	3 (1,4)	0

Fase del estudio PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con neuralgia posherpética*

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación de órganos del sistema Término preferido	Fase ciega simple Pregabalina ER	Fase de doble ciego	
	[N = 801] n (%)	Pregabalina ER [N = 208] n (%)	Placebo [N = 205] n (%)
Infecciones e infestaciones.			
Nasofaringitis	12 (1,5)	3 (1,4)	0
Infección del tracto urinario	11 (1,4)	3 (1,4)	1 (0,5)
Bronquitis	4 (0,5)	3 (1,4)	2 (1,0)
Infección del tracto respiratorio viral	3 (0,4)	3 (1,4)	1 (0,5)
Sinusitis	3 (0,4)	2 (1,0)	0
Gastroenteritis viral	2 (0,2)	2 (1,0)	0
Investigaciones			
Aumento de peso	20 (2,5)	8 (3,8)	2 (1,0)
Aumento de la alanina aminotransferasa	2 (0,2)	3 (1,4)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2 (0,2)	2 (1,0)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	6 (0,7)	2 (1,0)	1 (0,5)
Inflamación de articulaciones	0	4 (1,9)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	137 (17,1)	7 (3,4)	1 (0,5)
Somnolencia	91 (11,4)	1 (0,5)	0
Dolor de cabeza	31 (3,9)	4 (1,9)	1 (0,5)
Trastorno del equilibrio	21 (2,6)	1 (0,5)	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Disfunción eréctil	2 (0,6)	1 (1,4)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	2 (0,2)	2 (1,0)	1 (0,5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Contacto de dermatitis	0	2 (1,0)	0

* La tabla se limita a las reacciones adversas que ocurrieron con mayor incidencia en los pacientes tratados con LYRICA CR que en los tratados con placebo, pacientes para la fase DB del estudio.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con PREGABALINA y PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios controlados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con neuralgia posherpética, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con PREGABALINA y PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA durante todos los estudios clínicos. Esta lista no incluye las reacciones adversas ya enumeradas anteriores. Las reacciones adversas se clasifican por sistema de clasificación de órganos y se enumeran en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en una o más ocasiones en al

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



menos 1/100 pacientes; Las reacciones adversas poco frecuentes son las que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; raro Las reacciones son las que ocurren en menos de 1/1000 pacientes. Las reacciones adversas de gran importancia clínica son descritas en la sección Advertencias y precauciones.

Trastornos cardíacos - poco frecuentes: palpitaciones, tromboflebitis profunda, insuficiencia cardíaca, hipotensión, postural hipotensión, trastorno vascular de la retina, síncope; Raras: insuficiencia cardíaca, taquicardia

Trastornos oculares - Poco frecuentes: edema periorbitario

Trastornos gastrointestinales - Frecuentes: aumento del apetito; Poco frecuentes: distensión abdominal, dolor abdominal, Disfagia, pancreatitis, edema de lengua

Trastornos generales - Frecuentes: Fiebre; Poco frecuentes: dolor de pecho, edema facial; Raras: dolor facial, sequedad de las mucosas

Trastornos del sistema linfático y hemático - Frecuentes: Equimosis; Poco frecuentes: anemia, eosinofilia, Anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia; Raras: mielofibrosis, Policitemia, disminución de la protrombina, púrpura, trombocitemia

Infecciones e infestaciones - Poco frecuentes: otitis media, neumonía

Exploraciones complementarias - Raras: presencia de glucosa en la orina, aumento de la lipasa, aumento del recuento de neutrófilos, proteinuria

Trastornos metabólicos y nutricionales: raros: disminución de la tolerancia a la glucosa, cristaluria de urato

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Frecuentes: calambres en las piernas, mialgia, miastenia; Infrecuente: Rigidez articular; Raras: coccidinia, mioquimia

Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes: ansiedad, despersonalización, hipertonía, hipoestesia, disminución de libido, nistagmo, parestesia, sedación, estupor, espasmos; Poco frecuentes: coordinación anormal, sueños anormales, agitación, amnesia, apatía, afasia, parestesia circumoral, trastorno cognitivo, disartria, Disgeusia, alucinaciones, hostilidad, hiperalgesia, hiperestesia, hipercinesia, hipocinesia, hipotonía, Aumento de la libido, mioclonías, neuralgia, ciática, alteración del ritmo de la fase del sueño; Raras: adicción, estado alterado de conciencia, bradicinesia, síndrome cerebeloso, rigidez de la rueda dentada, coma, delirio, delirios, Nivel de conciencia deprimido, disautonomía,

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



discinesia, distonía, encefalopatía, extrapiramidal síndrome, hiperactividad psicomotora, alteración de las habilidades psicomotoras

Trastornos psiquiátricos - Poco frecuente: irritabilidad

Trastornos del sistema respiratorio - Raras: edema pulmonar

Trastornos de la piel - Frecuentes: prurito; Raras: síndrome de Stevens-Johnson

Sentidos especiales - Frecuentes: Conjuntivitis, Acúfenos

Trastornos del sistema urogenital - Frecuentes: anorgasmia, impotencia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria Poco frecuentes: eyaculación anormal, albuminuria, disuria, hematuria, cálculos renales, leucorrea, nefritis, Oliguria, retención urinaria

Experiencia de postcomercialización con PREGABALINA

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de PREGABALINA. Estas reacciones adversas no se han enumerado anteriormente y los datos son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia o para establecer la causalidad. La lista está ordenada alfabéticamente: agrandamiento de senos, ginecomastia.

También hay informes posteriores a la comercialización de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Además, existen informes posteriores a la comercialización de eventos relacionados con la reducción de función del tracto gastrointestinal (p. ej., obstrucción intestinal, íleo parálítico, estreñimiento) cuando PREGABALINA se coadministrado con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento, como los analgésicos opioides

Interacciones

Interacción con otros medicamentos

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en los seres humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en la orina como metabolitos), y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas de desplazamiento o unión a proteínas.

Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en una farmacocinética significativa.

Las interacciones de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con PREGABALINA DE

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



LIBERACIÓN PROLONGADA no resultó en ningún cambio importantes en la farmacocinética de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Se han realizado estudios adicionales con PREGABALINA. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre PREGABALINA y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivo oral, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Farmacodinamia

Aunque no se observaron interacciones farmacocinéticas, con PREGABALINA y etanol, lorazepam u oxicodona, se observaron efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo y motor grueso cuando PREGABALINA se administró conjuntamente con estas drogas. No se observaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración en los estudios de PREGABALINA

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Instrucciones importantes de dosificación y administración

Pregabalina de liberación prolongada debe administrarse una vez al día después de la cena.

Pregabalina de liberación prolongada se debe tragar entero y no se debe partir, triturar ni masticar.

Al suspender pregabalina de liberación prolongada, disminuya gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

Indique a los pacientes que, si olvidan tomar su dosis de pregabalina de liberación prolongada después de la cena, deben tomar su dosis habitual de pregabalina de liberación prolongada antes de acostarse después de un refrigerio. si olvidan tomar la dosis de pregabalina de liberación prolongada antes de acostarse, luego deben tomar su dosis habitual de pregabalina de liberación prolongada después de la comida de la mañana. si omiten tomar la dosis de pregabalina de liberación prolongada después del desayuno, deben tomar su dosis habitual de pregabalina de liberación prolongada a la hora habitual esa noche después de la cena.

Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Comenzar a administrar 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según respuesta individual del paciente y tolerabilidad. la dosis máxima recomendada de pregabalina de liberación prolongada es de 330 mg una vez al día. aunque pregabalina se estudió a 600 mg / día, no hubo evidencia de que esta dosis confiriera beneficio significativo y esta dosis fue peor tolerada. en vista de las reacciones adversas dosis- dependientes con pregabalina, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 330 mg / día para pregabalina de liberación prolongada.

Neuralgia posherpética

Comenzar a administrar 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según respuesta individual del paciente. Y tolerabilidad.

Pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 330 mg una vez diariamente y que sean capaces de tolerar pregabalina de liberación prolongada, pueden ser tratados con hasta 660 mg una vez al día. En vista de reacciones adversas dependientes de la dosis y la mayor tasa de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas, la dosis superior a 330 mg / día debe reservarse solo para aquellos pacientes que tienen dolor continuo y toleran 330 mg al día. La dosis máxima recomendada de pregabalina de liberación prolongada es de 660 mg una vez al día.

Conversión de cápsulas o solución oral de pregabalina a pregabalina de liberación prolongada

Al cambiar de pregabalina a pregabalina de liberación prolongada el día del cambio, indique a los pacientes que tomen sus dosis matutina de pregabalina según lo prescrito e inicie el tratamiento con pregabalina de liberación prolongada después de la cena.

Tabla 1. Conversión de cápsulas o solución oral de pregabalina a pregabalina de Liberación prolongada

Pregabalina Dosis diaria total (dosificado 2 o 3 veces al día)	Pregabalina Lib. Prolongada Dosis (dosificado una vez al día)
75 mg / día	82,5 mg / día
150 mg / día	165 mg / día
225 mg / día	247,5 mg / día ^a
300 mg / día	330 mg / día
450 mg / día	495 mg / día ^B
600 mg / día	660 mg / día ^C

un. 247,5 mg = 3 comprimidos de 82,5 mg tomados una vez al día.
B. 495 mg = 3 comprimidos de 165 mg tomados una vez al día.
C. 660 mg = 2 comprimidos de 330 mg tomados una vez al día.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) inferior a 30 ml / min o que se someten a hemodiálisis. Estos pacientes deben recibir PREGABALINA.

En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida. Basar el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. deterioro del CLcr, como se indica en la Tabla 2.

Para utilizar las tablas de dosificación, una estimación del CLcr del paciente en mL / min. El CLcr en ml / min se puede estimar a partir de la determinación de creatinina sérica (mg / dL) utilizando la Ecuación de Cockcroft y Gault:

$$CLCr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ para pacientes mujeres})$$

A continuación, consulte la sección de Dosificación y administración para determinar la dosis diaria total recomendada según indicación, para un paciente con función renal normal (CLcr mayor o igual a 60 mL / min). Entonces refiérase a la Tabla 2 para determinar la dosis ajustada renal correspondiente. (Por ejemplo: un paciente que inicia el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para la neuralgia postherpética con función renal normal [CLcr mayor o igual a 60 ml / min], recibe una dosis única diaria de 165 mg / día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con insuficiencia renal con un CLcr de 50 ml / min recibiría una dosis única diaria de 82,5 mg)

Tabla 2. Ajuste de la dosis de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA según la función renal

Aclaramiento de creatinina (CLcr) (ml / min)	Dosis diaria total de Pregabalina Lib. Prolongada (mg/día)				Régimen de dosis
mayor o igual a 60	165	330	495 ^a	660 ^B	Una vez al día
30–60	82,5	165	247,5 ^c	330	Una vez al día
menos de 30 / hemodiálisis	Dosis con Pregabalina				

a. 495 mg = 3 tabletas de 165 mg tomados una vez al día.

b. 660 mg = 2 tabletas de 330 mg tomados una vez al día.

c. 247,5 mg = 3 tabletas de 82,5 mg tomados una vez al día

Condición de venta: con fórmula facultativa

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto
- Información para Prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda solicitar al interesado allegar información clínica que soporte el uso de pregabalina, tabletas de liberación prolongada en las indicaciones solicitadas “... *Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética y neuralgia postherpética*”.

Adicionalmente, solicita allegar el estudio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad para el producto EPIBALIN ER 330 mg, frente al producto de referencia LYRICA® CR Tabletas de liberación prolongadas, ya que se menciona en la solicitud, pero no se adjunta.

Asimismo, debe allegar debidamente diligenciados los siguientes formatos:

- FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE).
- FORMATO ASS-RSA-FM080 (Formato De Evaluación Y Presentación De La Evaluación Farmacológica Para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica Y Nueva Concentración Para Medicamentos De Síntesis -SEM).

Finalmente, la Sala considera conveniente que, con miras a mantener la flexibilidad posológica, se comercialice una oferta diversa de concentraciones adaptadas a las posibles necesidades de los pacientes, es decir que permita cubrir la administración desde la dosis más baja eficaz hasta la dosis más alta segura.

La Sala recomienda al interesado allegar el inserto y la información para prescribir con redacción completa y adecuada, toda vez que se evidencia textos con información incompleta, por ejemplo, en las secciones:

Precauciones y advertencias

Aumento de peso:

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



“... En los ensayos controlados de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para indicaciones de dolor, el peso el 4% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA experimentó una ganancia durante la fase simple ciego. Eventos adversos de”

Reacciones adversas

Reacciones adversas más comunes:

“Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas informadas en mayor o igual al 1% de los sujetos en Cualquier “.

3.1.6.2 EPIBALIN ER 165 mg

Expediente : 20208654
Radicado : 20211161625
Fecha : 13/08/2021
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 165 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo de:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética

No se ha establecido la eficacia de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para el tratamiento de la fibromialgia o como terapia complementaria para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

Contraindicaciones:

PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina (ver Advertencias y precauciones, reacciones adversas)

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Angioedema

Ha habido informes posteriores a la comercialización de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con PREGABALINA. Los síntomas específicos incluyeron hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). Hubo informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Suspenda PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Tenga cuidado al prescribir PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA a pacientes que hayan tenido un episodio previo de angioedema. En Además, los pacientes que están tomando otros medicamentos asociados con angioedema (p. ej., enzima convertidora de angiotensina inhibidores [inhibidores de la ECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad en pacientes poco después del inicio del tratamiento con PREGABALINA. Las reacciones adversas incluyeron enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, sarpullido, disnea y sibilancias. Suspenda PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Comportamiento suicida e ideación

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluida la pregabalina, el ingrediente activo de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Monitorear a los pacientes tratados con cualquier DEA para cualquier indicación de aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, y / o cualquier cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento.

Análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AED diferentes mostró que los pacientes aleatorizados a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes asignados al azar al placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o la ideación entre 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas podría no ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente constante entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los AED de diversos mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 3 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 3. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes con placebo Con Eventos por 1000 pacientes	Pacientes con drogas Con Eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de Eventos en Drogas Pacientes / Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Medicamento adicional Pacientes con Eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las de indicaciones epilepsia y la psiquiatría.

Cualquiera que esté considerando recetar PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA debe sopesar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. Muchas otras enfermedades para las que se recetan AED están asociadas a sí mismas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas y emergen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente que pueda estar relacionado con la enfermedad que se está tratando.

Informar a los pacientes y sus cuidadores y sus familias que PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y advertirles de la necesidad de estar alerta a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos sobre autolesiones.

Informe los comportamientos que preocupen de inmediato a los proveedores de atención médica.

Edema periférico

El tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin clínicamente enfermedad cardíaca o vascular periférica significativa, no hubo asociación aparente entre el edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no fue asociado con cambios de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática.

En ensayos clínico controlados para indicaciones de dolor, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la fase simple ciego fue del 5,3% de los pacientes. En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, El 0,8% de los pacientes con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se retiraron debido a edema periférico durante la fase simple ciego.

Se observaron frecuencias más altas de aumento de peso y edema periférico en pacientes que tomaban tanto PREGABALINA como un agente antidiabético tiazolidindiona en comparación con pacientes que toman cualquiera de los medicamentos solos. La mayoría de los pacientes que utilizaron agentes antidiabéticos de tiazolidindiona en la base de datos de seguridad general fueron participantes en estudios de dolor asociado con la neuropatía periférica diabética. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% (2/60) de los pacientes que estaban usando agentes antidiabéticos de tiazolidindiona solamente, el 8% (69/859) de los pacientes que fueron tratados con PREGABALINA solamente, y el 19% (23/120) de los pacientes que estaban tomando PREGABALINA y tiazolidinediona agentes antidiabéticos. De manera similar, se informó aumento de peso en el 0% (0/60) de los pacientes que solo tomaban tiazolidinedionas; 4% (35/859) de los pacientes en PREGABALINA solamente; y el 7,5% (9/120) de los pacientes con ambos fármacos.

Como la clase de medicamentos antidiabéticos tiazolidindiona puede causar aumento de peso y / o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o dando lugar a insuficiencia

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cardíaca, vigilar a los pacientes para detectar el desarrollo de edema cuando se coadministra PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA y estos agentes. Porque hay datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con Estado cardíaco de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), vigile a estos pacientes para detectar una posible exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva síntomas al usar PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Mareos y somnolencia

PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede provocar mareos y somnolencia. Informe a los pacientes que los mareos y los mareos relacionados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA la somnolencia puede afectar su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. Uso concomitante de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos (ver Fármaco Interacciones).

En los ensayos controlados de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para indicaciones de dolor, el 24% de los pacientes experimentaron mareos. Pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA durante la fase simple ciego; la somnolencia fue experimentada por el 15,8% de pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después del inicio del tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA y se produjo con mayor frecuencia a dosis más altas. Los mareos y la somnolencia fueron los efectos adversos y reacciones que conducen con mayor frecuencia a la abstinencia (2,4%, 1,2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados.

En pacientes tratados con PREGABALINA que notificaron estas reacciones adversas en estudios a corto plazo, controlados, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

Aumento de peso

El tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA puede provocar aumento de peso. En los ensayos controlados de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para indicaciones de dolor, el peso el 4% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA experimentó una ganancia durante la fase simple ciego. Eventos adversos de

Se observó un aumento de peso en el 3,7% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase de doble ciego.

En los ensayos clínicos controlados con PREGABALINA de hasta 14 semanas se observó un aumento del 7% o más sobre el peso inicial. En el 9% de los pacientes tratados con

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



PREGABALINA y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con PREGABALINA (0,3%) se retiraron de los ensayos controlados debido al aumento de peso. En estudios con PREGABALINA, el aumento de peso asociado fue relacionado con la dosis de pregabalina y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociado con el IMC basal, género o edad. El aumento de peso no se limitó a los pacientes con edema (consulte Advertencias y precauciones)

Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial a corto plazo estudios controlados con PREGABALINA, los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado a la pregabalina son desconocido.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con PREGABALINA ganaron un promedio de 1,6 kg (rango: -16 a 16 kg), en comparación a un aumento de peso promedio de 0,3 kg (rango: -10 a 9 kg) en pacientes con placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron PREGABALINA durante al menos 2 años, el aumento de peso promedio fue de 5,2 kg.

Si bien los efectos del aumento de peso asociado con la pregabalina sobre el control glucémico no se han evaluado, en ensayos clínicos controlados y abiertos a más largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con PREGABALINA no parece estar asociado con la pérdida del control glucémico (medido por HbA 1C).

Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida

Tras la interrupción brusca o rápida de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, algunos pacientes informaron síntomas que incluyen, insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. Puede producirse un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos tomando PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para el dolor si PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA se suspende rápidamente. Con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA gradualmente durante un mínimo de 1 semana en lugar de suspender el medicamento de forma abrupta. La eficacia de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA como terapia adyuvante para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial no se ha establecido.

Potencial tumorigénico

En estudios preclínicos estándar in vivo de carcinogenicidad de por vida de pregabalina, una incidencia inesperadamente alta de se identificó hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones (consulte Toxicología no clínica). La clínica Se desconoce la importancia de este hallazgo. Experiencia clínica durante el desarrollo previo a la

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



comercialización de PREGABALINA no proporciona un medio directo para evaluar su potencial para inducir tumores en humanos.

En estudios clínicos en varias poblaciones de pacientes, que comprenden 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron tumores nuevos o preexistentes que empeoraron en 57 pacientes. Sin conocimiento de la incidencia y recurrencia de antecedentes en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se ve o no afectada por el tratamiento.

Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones de dolor, el 4,8% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la fase simple ciego informaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada. Menos del 1% de los pacientes interrumpió el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, 0,7% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en comparación con ningún paciente tratado con placebo experimentaron visión borrosa en la Fase de doble ciego.

Pruebas oftalmológicas planificadas prospectivamente durante el desarrollo previo a la comercialización de pregabalina, que incluyen La prueba de agudeza visual, la prueba formal del campo visual y el examen de fondo de ojo dilatado se realizaron en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con PREGABALINA y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con PREGABALINA y en el 12% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 2% de los pacientes tratados con PREGABALINA y en el 2% de los pacientes tratados con placebo.

Aunque se desconoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, informe a los pacientes para que notifiquen a su médico si se producen cambios en la visión. Si persiste la alteración visual, considere una evaluación adicional. Considere más Evaluación frecuente para pacientes que ya son monitoreados de manera rutinaria para detectar afecciones oculares

Elevaciones de creatina quinasa

El tratamiento con PREGABALINA se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Cambios medios en la creatina quinasa de desde el valor inicial hasta el valor máximo fueron 60 U / L para los pacientes tratados con PREGABALINA y 28 U / L para los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con PREGABALINA y el 0,7% de los tratados con placebo los pacientes tenían un valor de creatina quinasa al menos 3 veces el límite superior de lo normal. Tres tratados con PREGABALINA los sujetos tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

La relación entre estos eventos de miopatía y PREGABALINA no se comprende completamente porque los casos tenían factores documentados que puede haber causado o contribuido a estos eventos. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato sobre dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, especialmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre.

Suspenda el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA si se diagnostica o sospecha miopatía o si se producen niveles de la creatina quinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA como con PREGABALINA se asociaron con una disminución en el recuento de plaquetas. En la fase doble ciego de estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA experimentaron un cambio medio desde el valor inicial en el recuento de plaquetas de $11 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población PHN) y $14 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población femenina) en comparación con $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ en pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Un paciente tratado con PREGABALINA experimentó una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 10^3 / \mu\text{L}$ en pacientes con placebo. En la base de datos general de ensayos controlados, el 2% de los pacientes con placebo y el 3% de los pacientes con PREGABALINA experimentó una disminución potencialmente significativa de las plaquetas, definida como un 20% por debajo del valor inicial y menos de $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Un solo sujeto tratado con PREGABALINA desarrolló trombocitopenia grave con conteo de plaquetas menos de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$. En ensayos controlados aleatorios, PREGABALINA o PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA no se asociaron con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con PREGABALINA se asoció con una prolongación del intervalo PR. En análisis de datos de ECG de ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 mseg con dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg / día. Esto significa La diferencia de cambio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de RP mayor o igual al 25% de línea de base, un mayor porcentaje de sujetos con PR durante el tratamiento superior a 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado. Los análisis de subgrupos no identificaron un mayor riesgo de prolongación de la RP en pacientes con RP basal prolongación o en pacientes que toman otros

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



medicamentos que prolongan la PR. Sin embargo, estos análisis no pueden ser considerados definitivo debido al número limitado de pacientes en estas categorías

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejan las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética y fibromialgia en la que un total de 1242 pacientes recibieron PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Ambos estudios fueron retiros aleatorios diseño en el que una fase de optimización de dosis simple ciego de 6 semanas fue seguida de una fase doble ciego de 13 semanas. Los eventos adversos más comunes que conducen a la interrupción de la fase simple ciego del estudio que ocurren en mayor o igual al 0,3% de los pacientes se presentaron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, borrosidad visión y aumento de peso. Sesenta y cuatro por ciento de los pacientes experimentaron eventos adversos durante el estudio ciego simple fase, con los eventos adversos más comunes que ocurren en mayor o igual al 4% de los pacientes siendo mareos, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, edema periférico, náuseas, visión borrosa, sequedad de boca y aumento de peso.

Estudio controlado en neuralgia posherpética

Reacciones adversas que conducen a la discontinuación

En un ensayo clínico en pacientes con neuralgia posherpética, el 8,9% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA interrumpido prematuramente durante la fase simple ciego debido a reacciones adversas. Las razones más comunes para la interrupción debido a reacciones adversas fueron mareos (2,1%), somnolencia (0,87%) y periféricos edema (0,50%)

Reacciones adversas más comunes

La Tabla 4 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurren en un 1% o más de los pacientes con neuralgia posherpética que recibieron PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, independientemente de la fase del estudio.

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas informadas en mayor o igual al 1% de los sujetos en Cualquier

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fase del estudio PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con neuralgia posherpética*

	Fase ciega simple	Fase de doble ciego	
	Pregabalina ER	Pregabalina ER	Placebo
Clasificación de órganos del sistema	[N = 301]	[N = 208]	[N = 205]
Término preferido	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos del oído y del laberinto.			
Vértigo	31 (3,9)	2 (1,0)	1 (0,5)
Trastornos oculares			
Visión borrosa	30 (3,7)	1 (0,5)	0
Diplopía	8 (1,0)	1 (0,5)	0
Desórdenes gastrointestinales			
Boca seca	30 (3,7)	1 (0,5)	0
Náusea	24 (3,0)	7 (3,4)	0
Estreñimiento	22 (2,7)	0	0
Diarrea	11 (1,4)	2 (1,0)	1 (0,5)
Vómitos	9 (1,1)	3 (1,4)	1 (0,5)
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio			
Edema periférico	39 (4,9)	8 (3,8)	1 (0,5)
Fatiga	31 (3,9)	3 (1,4)	2 (1,0)
Edema	3 (0,4)	3 (1,4)	0

Fase del estudio PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con neuralgia posherpética*

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación de órganos del sistema Término preferido	Fase ciega simple Pregabalina ER	Fase de doble ciego	
	[N = 801] n (%)	Pregabalina ER [N = 208] n (%)	Placebo [N = 205] n (%)
Infecciones e infestaciones.			
Nasofaringitis	12 (1,5)	3 (1,4)	0
Infección del tracto urinario	11 (1,4)	3 (1,4)	1 (0,5)
Bronquitis	4 (0,5)	3 (1,4)	2 (1,0)
Infección del tracto respiratorio viral	3 (0,4)	3 (1,4)	1 (0,5)
Sinusitis	3 (0,4)	2 (1,0)	0
Gastroenteritis viral	2 (0,2)	2 (1,0)	0
Investigaciones			
Aumento de peso	20 (2,5)	8 (3,8)	2 (1,0)
Aumento de la alanina aminotransferasa	2 (0,2)	3 (1,4)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2 (0,2)	2 (1,0)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	6 (0,7)	2 (1,0)	1 (0,5)
Inflamación de articulaciones	0	4 (1,9)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	137 (17,1)	7 (3,4)	1 (0,5)
Somnolencia	91 (11,4)	1 (0,5)	0
Dolor de cabeza	31 (3,9)	4 (1,9)	1 (0,5)
Trastorno del equilibrio	21 (2,6)	1 (0,5)	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Disfunción eréctil	2 (0,6)	1 (1,4)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	2 (0,2)	2 (1,0)	1 (0,5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Contacto de dermatitis	0	2 (1,0)	0

* La tabla se limita a las reacciones adversas que ocurrieron con mayor incidencia en los pacientes tratados con LYRICA CR que en los tratados con placebo, pacientes para la fase DB del estudio.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con PREGABALINA y PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios controlados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con neuralgia posherpética, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con PREGABALINA y PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA durante todos los estudios clínicos. Esta lista no incluye las reacciones adversas ya enumeradas anteriores. Las reacciones adversas se clasifican por sistema de clasificación de órganos y se enumeran en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en una o más ocasiones en al

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



menos 1/100 pacientes; Las reacciones adversas poco frecuentes son las que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; raro Las reacciones son las que ocurren en menos de 1/1000 pacientes. Las reacciones adversas de gran importancia clínica son descritas en la sección Advertencias y precauciones.

Trastornos cardíacos - poco frecuentes: palpitaciones, tromboflebitis profunda, insuficiencia cardíaca, hipotensión, postural hipotensión, trastorno vascular de la retina, síncope; Raras: insuficiencia cardíaca, taquicardia.

Trastornos oculares - Poco frecuentes: edema periorbitario

Trastornos gastrointestinales - Frecuentes: aumento del apetito; Poco frecuentes: distensión abdominal, dolor abdominal, Disfagia, pancreatitis, edema de lengua

Trastornos generales - Frecuentes: Fiebre; Poco frecuentes: dolor de pecho, edema facial; Raras: dolor facial, sequedad de las mucosas

Trastornos del sistema linfático y hemático - Frecuentes: Equimosis; Poco frecuentes: anemia, eosinofilia, Anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia; Raras: mielofibrosis, Policitemia, disminución de la protrombina, púrpura, trombocitemia

Infecciones e infestaciones - Poco frecuentes: otitis media, neumonía

Exploraciones complementarias - Raras: presencia de glucosa en la orina, aumento de la lipasa, aumento del recuento de neutrófilos, proteinuria

Trastornos metabólicos y nutricionales: raros: disminución de la tolerancia a la glucosa, cristaluria de urato

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Frecuentes: calambres en las piernas, mialgia, miastenia; Infrecuente: Rigidez articular; Raras: coccidinia, mioquimia

Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes: ansiedad, despersonalización, hipertensión, hipoestesia, disminución de libido, nistagmo, parestesia, sedación, estupor, espasmos; Poco frecuentes: coordinación anormal, sueños anormales, agitación, amnesia, apatía, afasia, parestesia circumoral, trastorno cognitivo, disartria, Disgeusia, alucinaciones, hostilidad, hiperalgesia, hiperestesia, hipercinesia, hipocinesia, hipotonía, Aumento de la libido, mioclonías, neuralgia, ciática, alteración del ritmo de la fase del sueño; Raras: adicción, estado alterado de conciencia, bradicinesia, síndrome cerebeloso, rigidez de la rueda dentada, coma, delirio, delirios, Nivel de conciencia deprimido, disautonomía,

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



discinesia, distonía, encefalopatía, extrapiramidal síndrome, hiperactividad psicomotora, alteración de las habilidades psicomotoras

Trastornos psiquiátricos - Poco frecuente: irritabilidad

Trastornos del sistema respiratorio - Raras: edema pulmonar

Trastornos de la piel - Frecuentes: prurito; Raras: síndrome de Stevens-Johnson

Sentidos especiales - Frecuentes: Conjuntivitis, Acúfenos

Trastornos del sistema urogenital - Frecuentes: anorgasmia, impotencia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria Poco frecuentes: eyaculación anormal, albuminuria, disuria, hematuria, cálculos renales, leucorrea, nefritis, Oliguria, retención urinaria

Experiencia de postcomercialización con PREGABALINA

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de PREGABALINA. Estas reacciones adversas no se han enumerado anteriormente y los datos son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia o para establecer la causalidad. La lista está ordenada alfabéticamente: agrandamiento de senos, ginecomastia.

También hay informes posteriores a la comercialización de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Además, existen informes posteriores a la comercialización de eventos relacionados con la reducción de función del tracto gastrointestinal (p. ej., obstrucción intestinal, íleo parálítico, estreñimiento) cuando PREGABALINA se coadministrado con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento, como los analgésicos opioides

Interacciones

Interacción con otros medicamentos

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en los seres humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en la orina como metabolitos), y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas de desplazamiento o unión a proteínas.

Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en una farmacocinética significativa.

Las interacciones de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con PREGABALINA DE

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



LIBERACIÓN PROLONGADA no resultó en ningún cambio importantes en la farmacocinética de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Se han realizado estudios adicionales con PREGABALINA. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre PREGABALINA y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivo oral, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Farmacodinamia

Aunque no se observaron interacciones farmacocinéticas, con PREGABALINA y etanol, lorazepam u oxicodona, se observaron efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo y motor grueso cuando PREGABALINA se administró conjuntamente con estas drogas. No se observaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración en los estudios de PREGABALINA

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Instrucciones importantes de dosificación y administración

Pregabalina de liberación prolongada debe administrarse una vez al día después de la cena.

Pregabalina de liberación prolongada se debe tragar entero y no se debe partir, triturar ni masticar.

Al suspender pregabalina de liberación prolongada, disminuya gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

Indique a los pacientes que, si olvidan tomar su dosis de pregabalina de liberación prolongada después de la cena, deben tomar su dosis habitual de pregabalina de liberación prolongada antes de acostarse después de un refrigerio. si olvidan tomar la dosis de pregabalina de liberación prolongada antes de acostarse, luego deben tomar su dosis habitual de pregabalina de liberación prolongada después de la comida de la mañana. si omiten tomar la dosis de pregabalina de liberación prolongada después del desayuno, deben tomar su dosis habitual de pregabalina de liberación prolongada a la hora habitual esa noche después de la cena.

Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Comenzar a administrar 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según respuesta individual del paciente y tolerabilidad. la dosis máxima recomendada de pregabalina de liberación prolongada es de 330 mg una vez al día. aunque pregabalina se estudió a 600 mg / día, no hubo evidencia de que esta dosis confiriera beneficio significativo y esta dosis fue peor tolerada. en vista de las reacciones adversas dosis- dependientes con pregabalina, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 330 mg / día para pregabalina de liberación prolongada.

Neuralgia posherpética

Comenzar a administrar 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según respuesta individual del paciente. Y tolerabilidad.

Pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 330 mg una vez diariamente y que sean capaces de tolerar pregabalina de liberación prolongada, pueden ser tratados con hasta 660 mg una vez al día. En vista de reacciones adversas dependientes de la dosis y la mayor tasa de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas, la dosis superior a 330 mg / día debe reservarse solo para aquellos pacientes que tienen dolor continuo y toleran 330 mg al día. La dosis máxima recomendada de pregabalina de liberación prolongada es de 660 mg una vez al día.

Conversión de cápsulas o solución oral de pregabalina a pregabalina de liberación prolongada

Al cambiar de pregabalina a pregabalina de liberación prolongada el día del cambio, indique a los pacientes que tomen sus dosis matutina de pregabalina según lo prescrito e inicie el tratamiento con pregabalina de liberación prolongada después de la cena.

Tabla 1. Conversión de cápsulas o solución oral de pregabalina a pregabalina de Liberación prolongada

Pregabalina Dosis diaria total (dosificado 2 o 3 veces al día)	Pregabalina Lib. Prolongada Dosis (dosificado una vez al día)
75 mg / día	82,5 mg / día
150 mg / día	165 mg / día
225 mg / día	247,5 mg / día ^a
300 mg / día	330 mg / día
450 mg / día	495 mg / día ^B
600 mg / día	660 mg / día ^C

un. 247,5 mg = 3 comprimidos de 82,5 mg tomados una vez al día.
B. 495 mg = 3 comprimidos de 165 mg tomados una vez al día.
C. 660 mg = 2 comprimidos de 330 mg tomados una vez al día.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA en pacientes con aclaramiento de creatinina (CLcr) inferior a 30 ml / min o que se someten a hemodiálisis. Estos pacientes deben recibir PREGABALINA.

En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida. Basar el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. deterioro del CLcr, como se indica en la Tabla 2.

Para utilizar las tablas de dosificación, una estimación del CLcr del paciente en mL / min. El CLcr en ml / min se puede estimar a partir de la determinación de creatinina sérica (mg / dL) utilizando la Ecuación de Cockcroft y Gault:

$$CLCr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ para pacientes mujeres})$$

A continuación, consulte la sección de Dosificación y administración para determinar la dosis diaria total recomendada según indicación, para un paciente con función renal normal (CLcr mayor o igual a 60 mL / min). Entonces refiérase a la Tabla 2 para determinar la dosis ajustada renal correspondiente. (Por ejemplo: un paciente que inicia el tratamiento con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para la neuralgia postherpética con función renal normal [CLcr mayor o igual a 60 ml / min], recibe una dosis única diaria de 165 mg / día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con insuficiencia renal con un CLcr de 50 ml / min recibiría una dosis única diaria de 82,5 mg)

Tabla 2. Ajuste de la dosis de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA según la función renal

Aclaramiento de creatinina (CLcr) (ml / min)	Dosis diaria total de Pregabalina Lib. Prolongada (mg/día)				Régimen de dosis
mayor o igual a 60	165	330	495 ^a	660 ^B	Una vez al día
30–60	82,5	165	247,5 ^c	330	Una vez al día
menos de 30 / hemodiálisis	Dosis con Pregabalina				

- a. 495 mg = 3 tabletas de 165 mg tomados una vez al día.
- b. 660 mg = 2 tabletas de 330 mg tomados una vez al día.
- c. 247,5 mg = 3 tabletas de 82,5 mg tomados una vez al día

Condición de venta: con fórmula facultativa

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto
- Información para Prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda solicitar al interesado allegar información clínica que soporte el uso de pregabalina, tabletas de liberación prolongada en las indicaciones solicitadas “... *Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética y neuralgia postherpética*”.

Adicionalmente, solicita allegar el estudio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad para el producto EPIBALIN ER 165 mg, frente al producto de referencia LYRICA® CR Tabletas de liberación prolongadas, ya que se menciona en la solicitud, pero no se adjunta.

Asimismo, debe allegar debidamente diligenciados los siguientes formatos:

- FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE).
- FORMATO ASS-RSA-FM080 (Formato De Evaluación Y Presentación De La Evaluación Farmacológica Para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica Y Nueva Concentración Para Medicamentos De Síntesis -SEM).

Finalmente, la Sala considera conveniente que con miras a mantener la flexibilidad posológica se comercialice una oferta diversa de concentraciones adaptadas a las posibles necesidades de los pacientes, es decir que permita cubrir la administración desde la dosis más baja eficaz hasta la dosis más alta segura.

La Sala recomienda al interesado allegar el inserto y la información para prescribir con redacción completa y adecuada, toda vez que se evidencia textos con información incompleta, por ejemplo, en los siguientes ítems:

Precauciones y advertencias

Aumento de peso:

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



“... En los ensayos controlados de PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA para indicaciones de dolor, el peso el 4% de los pacientes tratados con PREGABALINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA experimentó una ganancia durante la fase simple ciego. Eventos adversos de”

Reacciones adversas

Reacciones adversas más comunes:

“Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas informadas en mayor o igual al 1% de los sujetos en Cualquier “.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 FENITOINA 100 MG TABLETA

Expediente : 20162310
Radicado : 20191078721 / 20211012046
No. intención : 2019002151
Fecha : 27/01/2021
Interesado : SICMAFARMA S.A.S.
Fabricante : MEDREICH LIMITED

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Fenitoína

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013667 emitido mediante Acta No.02 de 2020 numeral 3.1.7.10, 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. 02 de 2020, numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos- SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno del producto fenitoína sódica 100 mg tableta; fabricado por MEDREICH LIMITED con domicilio en SURVEY No. 4/3, AVALAHALLI, ANJANAPURAPOST, OFF KANAKAPURA ROAD, BANGALORE- 560 062; frente al producto de referencia Epanutin™ (fenitoína sódica) 100 mg Cápsula de Pfizer Healthcare Ireland.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.2 BICERTO

Expediente : 20158718
Radicado : 20191029803 / 20211014961
No. intención : 2018001641
Fecha : 01/02/2021
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : EUROFARMA LABORATORIO S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014253 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 numeral 3.1.7.21, 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. 05 del 2020 numeral 3.1.7.21, la Sala Especializada de Medicamentos SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en ayuno código PBIO035/16 y con comidas PBIO036/13 para el producto Bicerto Ketoprofeno tableta de liberación prolongada 150 mg (dos capas: capa liberación inmediata 75 mg + capa liberación prolongada 75 mg) fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A con domicilio en Rodovia, frente al producto de referencia Bi-profenid 150 mg tableta de liberación prolongada fabricante Sanofi, se aclara que el producto test de los estudios de bioequivalencia corresponde al principio activo fabricado por SIMS (Societa de Italia).

La Sala Especializada de Medicamentos considera que los perfiles de disolución presentados para los productos terminados de Bicerto Ketoprofeno tableta de liberación prolongada 150 mg con diferente fabricante del principio activo no da cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016 en la cual indica ser realizado en los pH 1.2; 4.5 y 6.8 con las validaciones correspondientes.

3.1.7.3 OBAX® 20 mg TABLETAS

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Expediente : 20044093
Radicado : 20201201538 / 20211133083
Fecha : 08/07/2021
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : FARMATECH S.A

Composición:
Cada tableta contiene 20 mg de Clobazam.

Forma farmacéutica: Tableta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006928 emitido mediante Acta No.02 de 2021 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, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 2 de 2021, numeral 3.1.7.11, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno del producto Obax® clobazam 20 mg tabletas; fabricado por FARMATECH S.A con domicilio en Carrera 57 #44ª-07 Medellín-Antioquia – Colombia; frente al producto de referencia Urbadan® 20 mg de Sanofi Aventis. Adicionalmente, se aprueba el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto Obax® clobazam 10 mg tabletas fabricado por FARMATECH S.A con domicilio en Carrera 57 #44ª-07 Medellín-Antioquia – Colombia frente al producto de referencia Obax® clobazam 20 mg tabletas (biolote).

3.1.7.4 RIVAROXABÁN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVAROXABÁN 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVAROXABÁN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20207848
Radicado : 20211153695
Fecha : 04/08/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
Fabricante : ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A

Composición:

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Cada tableta contiene 10 mg de rivaroxabán
- Cada tableta contiene 15 mg de rivaroxabán
- Cada tableta contiene 20 mg de rivaroxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar los certificados de análisis de los productos de referencia lotes ITA3T08 y ITA3TJ3, dado que los allegados no son legibles. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y referencia es de 5%**
- **Allegar los parámetros de selectividad y Contaminación por arrastre (*carry over*) de la validación realizada para estudios *in vivo* ARL-19-315 Y ARL-19-31, en la *Table 4.1 Bioanalytical method validation* no incluyen el resultado que obtuvieron.**
- **Allegar la potencia estadística para el estudio *in vivo* ARL-19-315**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los estudios se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización de los estudios.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización de los estudios *in vivo*.**

En cuanto al estudio *in vitro* presentado para la bioexención por proporcionalidad de dosis de Rivacrist® (rivaroxabán) tabletas recubiertas 15 mg fabricados en Abbott EPO Argentina, Florencio Varela, Argentina en comparación con Rivacrist® (rivaroxabán) tabletas recubiertas 20 mg fabricados en Abbott EPO Argentina, Florencio Varela, Argentina se requiere:

- **Aclarar en la validación de la metodología analítica realizada “Validación del método RDValAPDP002247/1” dado que no incluyen la información de los**

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



resultados obtenidos para cada uno de los parámetros de la validación allí mencionados. Tener en cuenta que se debe allegar la validación de la metodología analítica incluyendo todos los parámetros de validación en cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8, y medio de control de calidad conforme la resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

- **Allegar Cromatogramas (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos para cada uno de los medios de disolución evaluados pH 1.2, 4.5, 6.8, y medio de control de calidad.**
- **Allegar el certificado de análisis del estándar de referencia rivaroxabán lote no. 420039 utilizado en el análisis, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento.**
- **Indicar si está contemplado en el inserto la administración por sonda nasogástrica o de gastrostomía de los productos rivaroxabán tabletas recubiertas 15 y 20 mg fabricados en Abbott EPO Argentina, Florencio Varela, Argentina, en caso afirmativo allegar los estudios *in vitro* por sonda nasogástrica o de gastrostomía.**

3.1.7.5 MENUIX (RASAGILINA 1 MG)

Expediente : 20208803
Radicado : 20211163427
Fecha : 17/08/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada tableta contiene rasagilina mesilato equivalente a rasagilina 1mg

Forma farmacéutica: tableta

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar la autorización del patrocinador del estudio Laboratorio Daudt Oliveira Ltda a Megalabs Colombia para la presentación del estudio ante el INVIMA.

Precisar la fuente utilizada para la determinación del coeficiente de variación para el cálculo del tamaño muestral.

3.1.7.6. LEVETIRACETAM 500 MG TABLETAS

Expediente : 20121331
Radicado : 20181181137 / 20191074451 / 20201144006
Fecha : 19/08/2020
Interesado : LABORATORIOS LAPROFF S.A.
Fabricante : LABORATORIO PROFESIONAL FARMACEUTICO LAPROFF S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2020024520 de 28 de Julio de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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 26 de 2019 #3.1.7.11, por ende, se niega el estudio de bioexención para el producto Levetiracetam 500 mg tabletas recubiertas fabricado por LABORATORIOS LAPROFF S.A. Lo anterior por los motivos expuestos a continuación:

1. La Sala recomienda no aceptar el argumento expuesto en las consideraciones del recurso sobre la posibilidad que tuvieran los laboratorios certificados con BPL para realizar pruebas de perfiles de disolución en el año 2018 teniendo en cuenta que el artículo 18 de la resolución 1124 de 2016 derogó el numeral segundo y el parágrafo 1 del artículo 3 de la resolución 3619 de 2013, la cual permitía realizar ensayos cuali cuantitativos de muestras procedentes de estudios de

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



bioequivalencia. Por lo tanto, no se aceptaba laboratorios certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio- BPL.

Con el fin de soportar normativamente la aceptación de centros que realizaran estudios de bioexención se emitió la circular 1000-113-18, la cual indicaba que los estudios debían ser realizados en laboratorios certificados en Buenas Prácticas de Manufactura-BPM como se indica a continuación:

“(…) En razón a que el Invima en las auditorias de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) verifica lo relacionado con solubilidad y perfiles de disolución, los laboratorios certificados en BPM, podrán realizar estas pruebas para fines de Bioequivalencia. Se advierte que la realización de estas pruebas debe ajustarse a las condiciones específicas establecidas en la Resolución 1124 de 2016, lo cual se verificará en la evaluación de los resultados del estudio.”

2. El interesado no contaba con certificación BPM en el área en que se desarrolló el estudio de bioexención que corresponde al departamento de investigación y desarrollo, tal como se estableció en acta 38 de 2018 #3.1.7.3.

Por último, la Sala Especializada de Medicamentos- SEM se permite aclarar que con la entrada en vigencia de la resolución 662 de 2022 artículo 5, se modificó el artículo 3 de la resolución 3619 de 2013 y, por lo tanto, los laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos podrán realizar análisis en muestras procedentes de estudios de bioequivalencia *in vitro* siempre y cuando cuenten con la infraestructura y capacidad técnica para tales fines. En ese sentido, se aclara que durante la solicitud de visita BPL, el interesado deberá informar su interés de incluir en el alcance de la certificación las técnicas de solubilidad en el marco del SCB (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) y perfiles de disolución.

3.1.7.7 RIVAROXABÁN 20 MG

Expediente : 20209014
Radicado : 20211165345
Fecha : 19/08/2021
Interesado : EXELTIS S.A.S.
Fabricante : OMAN PHARMACEUTICAL PRODUCTS CO. LLC

Composición:
Cada tableta contiene 20 mg de Rivaroxabán

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: De acuerdo con la solicitud presentada por el interesado del estudio de bioequivalencia para el producto **rivaroxabán 20 mg tabletas** fabricado por **Combino Pharma (Malta)** y perfiles de disolución para bioexención para el producto de concentración de **15 mg tableta**, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudio *in vivo* con comidas para el producto **rivaroxabán de 15 mg** por cuanto **rivaroxabán** presenta una farmacocinética lineal hasta **15 mg**; a dosis más alta **rivaroxabán** ha demostrado una disminución de la absorción con una reducción dosis dependiente de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción.

Se le informa al interesado que no es viable aceptar perfiles de disolución comparativos entre los productos test **rivaroxabán 20 mg** versus (con el cual realizo el estudio *in vivo*) y el producto **rivaroxabán 15 mg** y concentraciones menores por lo expuesto antes. Tampoco es viable bioexención con perfiles de disolución comparativo entre el producto referencia **Xarelto®** de **Bayer** frente al producto test por cuanto se debe realizar es frente a un biolote aprobado, cumpliendo lo establecido para bioexención por proporcionalidad (resolución 1124 de 2016 numeral 10.3), tenga en cuenta que el principio activo de **Rivaroxabán** es clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), por lo cual no es viable para bioexención basado en el BCS (Resolución 1124 de 2016 numeral 10.2.1).

Allegar la validación de la técnica analítica utilizada en el bioanálisis que evidencie la prueba de precisión intermedia con los datos primarios y los correspondientes soportes cromatográficos.

Allegar la autorización legal a **Exeltis** (titular de la solicitud ante el Invima) emitida por el patrocinador del estudio de bioequivalencia *in vivo*, quien figura ser **Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co KG)** Germany, para la presentación del estudio de bioequivalencia allegado en esta solicitud.

Al presentar la solicitud para el test **rivaroxabán 20 mg** con el propósito de que el fabricante a figurar sea **Oman Pharmaceutical Products Company LLC** ubicado en **Oman** y no el fabricante **Combino (Malta)**, este último responsable de la fabricación del producto test **rivaroxabán 20 mg** con el cual realizó el estudio *in vivo*, debe

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



allegar información tabulada y organizada de la transferencia validada de fabricación, tenga en cuenta que la información allegada no tiene todos los soportes técnicos para una transferencia comparativa entre dos fabricantes, evidencia diferencia en equipos y procesos de fabricación y analíticos, lo que llevaría a la necesidad de un estudio de bioequivalencia *in vivo* con producto rivaroxabán 20 mg tableta fabricado por Oman Pharmaceutical Products, se sugiere tener en cuenta la guía de la OMS para modificaciones de un producto aprobado (resolución 1124 de 2016 numeral 10.5).

Allegar certificación de autorización para el desarrollo de las etapas clínica y estadística del centro Human Pharmacology Unit Syngene International Limited en el periodo cronológico que se realizó el estudio, esta debe ser de una agencia reconocida por el Invima.

Aclarar el vínculo de AET- Germany con Oman Pharmaceutical products

No se evidencian los resultados de las pruebas de tiempo de protrombina PT, tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y aclaramiento de creatinina (CrCl), las cuales son requerida debido al riesgo de sangrado, considerado las características del producto farmacéutico.

Los documentos presentados ante el Invima deben evidenciar trazabilidad del responsable que los genera (centros de bioequivalencia, laboratorios fabricantes y analíticos) en cumplimiento con buenas prácticas de documentación; el interesado allega información en folios en los que no se evidencia responsable (no tiene razón social, ni código, etc.). Se informa al usuario que en los folios 1094 a 1096 no allega información.

Aclarar la diferencia en la indicación farmacológica presentada para el producto test Antixabán® (rivaroxabán) 20 mg fabricado por Combino Pharma (Malta) frente a la aprobada para el producto Xarelto® 20 mg fabricado por laboratorio Bayer, (considerado el producto comparador de referencia para la realización de estudios de bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en el anexo técnico No 2 de la resolución 1124 de 2016).

Finalmente, la Sala recomienda revisar la conveniencia del nombre comercial del producto de la referencia Antixabán® por su parecido al nombre del principio activo apixabán, lo cual podría contribuir a errores de medicación.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**3.1.7.8 ZAVIA – MICOFENOLATO SÓDICO EQUIVALENTE A ÁCIDO
MICOFENÓLICO 360 mg y 180 mg**

Expediente : 20209058
Radicado : 20211165636
Fecha : 19/08/2021
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A.
Fabricante : CONCORD BIOTECH LIMITED

Composición:

- Cada tableta contiene 360 mg de ácido micofenólico equivalente a micofenolato de sodio
- Cada tableta contiene 180 mg ácido micofenólico equivalente a micofenolato de sodio

Forma farmacéutica: tableta gastroresistente

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar resultado de la bioequivalencia de ácido micofenólico expresado en IC 90% para Cmax y el CV intraindividual de la referencia sin enfoque escalado, teniendo en cuenta la metodología establecida en la resolución 1124 de 2016 anexo técnico 1 numeral 7.6. Se recuerda que el intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación media geométrica debe estar dentro de los límites de bioequivalencia (BE), que normalmente es 80-125%, para los datos transformados logarítmicamente. Se podrá aceptar ampliación del intervalo de aceptación basado en la variabilidad intraindividual, si da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.9.3 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que el enfoque de escala empleado para determinar la bioequivalencia del parámetro Cmax en los estudios ARL/15/641 (folios 126-129) y ARL/18/421 (folios 2590-2592) no corresponden al establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Allegar CRF (Formatos de reporte de casos) de los voluntarios con retiros y abandonos del estudio de Bioequivalencia. Presentar el seguimiento del estado de salud realizado a estos voluntarios por parte del investigador principal.**

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3. Presentar el seguimiento realizado a voluntarios con resultados de laboratorio anormales en los estudios ARL/15/641 y ARL/18/421.
4. Para el estudio en ayuna – ARL/15/641 justificar por qué no se muestreó hasta las 72 horas según se indica en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, numeral 7.4.5.
5. Allegar póliza de aseguramiento de los voluntarios que participaron en el estudio con comida ARL/18/421.
6. Respecto a la validación bioanalítica allegar resultados del parámetro integridad de la dilución.
7. Aclarar si el fabricante del producto de estudio contaba con certificación BPM vigente al momento de realización del estudio de Bioequivalencia, es decir para el año 2017. Adicionalmente, allegar el respectivo soporte.
8. Aclarar el método analítico empleado en el estudio de perfiles de disolución realizado para el producto ácido micofenólico 180 mg tabletas. Adicionalmente, justificar la validez de los resultados obtenidos en los perfiles de disolución realizados en el medio de control de calidad para ácido micofenólico 180 mg tabletas, teniendo en cuenta que la fecha de realización de los perfiles de disolución es 05/05/2017 y la fecha de validación del método de disolución es 12/07/2018 según reposa en folios 5735-5763.

La Sala aclara la norma farmacológica 18.4.0.0.N10 en el sentido de que se acepta:

- Micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 180 mg tableta gastro resistente.
- Micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 360 mg tableta gastro resistente.

3.1.7.9 AZACITIDINA 100 MG

Expediente : 20187806
Radicado : 20201155285 / 20211181043
Fecha : 07/09/2021
Interesado : VITRA HEALTH S.A.S
Fabricante : SICHUAN HUIYU PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: polvo Liofilizado para suspensión para inyección

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008315 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.31, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda no aprobar el producto de la referencia por cuanto el interesado no allegó soporte alguno de lo requerido en el Acta 24 de 2020, numeral 3.1.7.31.

3.1.7.10 ABERATIDELT TABLETAS 250 mg

Expediente : 20211064
Radicado : 20211185641
Fecha : 14/09/2021
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S
Fabricante : QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD (BIOLOGICAL INDUSTRY PARK)

Composición:
Cada tableta contiene 250 mg de abiraterona acetato

Forma farmacéutica: tableta

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar los parámetros farmacocinéticos: C_{max}, AUC_{0-t} y AUC_{0-Inf} expresados en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.4.7 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016. Se recuerda que la Resolución 1124 de 2016 establece para principios activos de alta variabilidad, la ampliación de los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE) basado en la desviación típica intra sujetos observada en los parámetros relevantes para el producto de referencia y no la bioequivalencia escalada.
2. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio. No se evidencia la póliza en el folio 570, como e indica en el formato de presentación.

3.1.7.11 TYKERB® 250 MG TABLETAS

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Expediente : 19981554
Radicado : 20211207603
Fecha : 11/10/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : S.C. SANDOZ S.R.L

Composición:

Cada tableta recubierta contiene ditosilato de lapatinib, equivalente a lapatinib 250 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar datos experimentales que permitan demostrar que los lotes fabricados en el sitio actual y el sitio propuesto son reproducibles en el tiempo. Lo anterior, teniendo en cuenta que los perfiles de disolución realizados en el medio de control de calidad (ácido clorhídrico 0,1M) para ambos sitios de fabricación son variables y por ende no son comparables entre sí, según se indica en el informe de desarrollo del proceso de manufactura, folio 127: Para uno de los lotes de referencia de GSK Ware (R826708), la desviación estándar relativa es superior al 20 % para el primer punto de tiempo. Los lotes fabricados en GSK Ware no son comparables entre sí en este medio (valores $f_2 < 50$).**
2. **Aclarar la metodología analítica empleada para la cuantificación de muestras provenientes del desarrollo de perfiles de disolución en el medio de control de calidad.**
3. **Justificar la correlación de los resultados del modelo cinético de absorción humano construido para Tykerb® 250 mg tabletas con el software GastroPlus™ versus datos de perfiles de disolución *in vitro* para los diferentes sitios de fabricación del producto de estudio. Adicionalmente, aclarar el error de predicción del modelo desarrollado con el software.**

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.12 KAPTIN® 400 CAPSULAS

Expediente : 19929866
Radicado : 2017089088 / 20181138467 / 20191157342 / 20221096457
Fecha C. R : 10/07/2020
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A. / GRUPO DE REGISTROS
SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición:
Cada cápsula dura contiene 400 mg de gabapentin

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, emitir concepto en cuanto a los estudios de perfiles de disolución comparativos para dar cumplimiento a la Resolución 1124 de Estudios de Bioequivalencia, para el producto Kaptin® 400 mg cápsulas, teniendo en cuenta la documentación allegada por interesado mediante anexo al expediente con radicado No. 20191157342 del 15/08/2019.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos dando respuesta a la consulta presentada por el Grupo de Registros Sanitarios, considera que no es viable presentar perfiles de disolución para optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), dado que el principio activo gabapentina que es clase 3, el producto Kaptin 400 mg cápsula no da cumplimiento con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.2 frente al producto referencia Neurontin de Pfizer.

“Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación.”

Es importante aclarar que la información allegada en el anexo con radicado 20221096457 del 25/05/2022, donde comunica cambio de escala del tamaño de lote de 300.000 a 1.200.000 de cápsulas como un cambio menor, no es procedente sin tener un estudio de bioequivalencia aprobado

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tenga en cuenta que debe dar respuesta a los requerimientos del Acta 09 de 2018 numeral 3.1.7.14 de la Sala Especializada de Medicamentos.

3.1.7.13 CLOBAZAM TABLETAS 10MG (CLOBAM 10MG)

Expediente : 20200924
Radicado : 20211073535
Fecha : 16/04/2021
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene 10 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Tabletas

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar nuevamente el formato para informe de evaluación técnica de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079, con la información correspondiente al producto de referencia y test del estudio código CL086-18, por cuanto la información del producto test se encuentra en la sección del producto referencia.
2. Allegar el ensayo de arrastre (*Carry over*) y estabilidad para el principio activo clobazam y metabolito; para garantizar la estabilidad debe contemplar el período desde la toma de la muestra a los participantes hasta el bioanálisis, considerando las diferentes condiciones a las que se expusieron.
3. Allegar la prueba de selectividad en todas las condiciones para el principio activo clobazam y el metabolito N-desmetil clobazam.
4. Aclarar la diferencia en el número de voluntarios, 32 para las muestras analizadas de clobazam y 12 para el metabolito N-desmetil clobazam lo cual no corresponde a un análisis paralelo del principio activo clobazam junto con su metabolito, como está establecido en guías para bioequivalencia de producto farmacéutico cuyo principio activo es clobazam, considerando el comportamiento químico durante el metabolismo, en el cual el metabolito

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



farmacológicamente activo N-desmetil clobazam presenta un perfil farmacológicamente similar al clobazam. Por lo anterior, debe presentar los datos completos de los participantes en el estudio. Tener en cuenta que no pueden excluir datos por razones estadísticas o farmacocinéticas, las cuales por sí mismos no son aceptables (Resolución 1124 de 2016 numeral 7.2.3). Si bien indican que obtuvieron un resultado superior al 5% de Cmax para 20 participantes en el periodo II, siendo la razón para excluirlas, deben allegar las evidencias técnico-científicas.

1. Frente a los perfiles de disolución para la misma concentración del producto Clobazam 10 mg tableta que presentó, debe allegar la validación analítica completa; adicionalmente, debe realizar el tratamiento estadístico evidenciando el cálculo para la determinación de factor de similitud, ya que no es suficiente indicar el valor de factor de similitud sin trazabilidad en el cálculo.
2. Allegar los soportes cromatográficos resultantes del análisis de los perfiles de disolución (20%).

3.1.7.14 RASAGILINA MESILATO TABLETA 1 MG (RAGITAR®)

Expediente : 20044655
Radicado : 2017144359 / 20201026294
Fecha : 12/02/2020
Fecha C.R : 22/06/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LTD

Composición:
Cada tableta contiene 1 mg de rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta 03 segunda parte de 2018 numeral 3.1.7.33, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada bajo el radicado 20201026294 del 12/02/2020, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.33, la Sala Especializada de

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio *in vivo* en ayuno código No.-CL-044-17 para el producto rasagilina mesilato tableta 1 mg (Rasagitar®) fabricado por Alkem Laboratories Ltd con domicilio en 167/2. MGU Nagar, Nabhel Daman 396.210 frente el producto referencia Azilect® fabricado por Teva Pharmaceutical.

Por otro lado, en cuanto a los perfiles presentados para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis de la formulaciones, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar dado que no fue presentada la validación completa a los tres pH que establece la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.1, en la información allegada solo presenta la validación en el medio de disolución HCl 0,1N.

3.1.7.15 RASAGILINA MESILATO TABLETA 0,5 MG (RAGITAR®)

Expediente : 20045921
Radicado : 2017144373 / 20201026304
Fecha : 12/02/2020
Fecha C. R : 22/06/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LTD

Composición:
Cada tableta contiene 0,5 mg de rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta 03 segunda parte de 2018 numeral 3.1.7.32, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el anexo bajo el radicado 20201026304 del 12/02/2020, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.32, la Sala Especializada de Medicamentos no recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis de la formulaciones, por cuanto, no fue presentada la validación completa a los tres pH que establece la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.1, en la información allegada solo presenta la validación en el medio de disolución HCl 0,1N.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sin embargo, la Sala precisa que en el numeral 3.1.7.14 se conceptuó la aprobación del estudio *in vivo* para el producto Ragitar® 1mg (Radicado 2017144359).

3.1.7.16 RIVAZIC 9.5

Expediente : 20192520
Radicado : 20201213504 / 20211165523 / 20211275075
Fecha : 09/12/2021
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : AMARIN TECHNOLOGIES S.A

Composición:
Cada parche transdérmico contiene rivastigmina 9,5 mg

Forma farmacéutica: parche transdérmico

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 3.1.7.6, 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 presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2021, numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* código CAEP 29.001.19 del producto Rivazic® 9.5 (Rivastigmina 9,5 mg/24horas/parche transdérmico) fabricado por Amarin Technologies ubicado en Buenos Aires, Argentina frente al producto Exelon de 9,5 mg/24 horas de Novartis fabricado por LTS Lohmann Therapie System AG.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar los perfiles de bioexención para los productos Rivastigmina 4.6 mg/24horas/parche transdérmico y Rivastigmina 13,3 mg/ 24 horas/parche transdérmico, por cuanto, no allega la validación de la metodología analítica.

3.1.7.17 PRAMIXOLE® 1.5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20127416
Radicado : 2017066484 / 20181225177 / 20201031347 / 20211017615 / 20211071148
Fecha : 14/04/2021

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 1.5 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021000187 del 6 de enero de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición frente al concepto de negación del Acta 18 de 2020 numeral 3.1.7.25. para el producto Pramipexole 1.5 mg tableta liberación prolongada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Pramipexol 1,5 mg tableta de liberación prolongada frente al biolote Pramixole 0,375 mg tableta de liberación prolongada, aprobado en Acta 02 de 2021, numeral 3.1.7.7, ambos productos fabricados por Macleods Pharmaceuticals Limited con domicilio en Village Teda, India; para un tamaño de lote de 125.000 tabletas.

3.1.7.18 ALBAVIR® TABLETAS

Expediente : 20041008
Radicado : 2017026738 / 20201014621 / 20211153986
Fecha : 04/08/2021
Interesado : MYLAN LABORATORIES LIMITED
Fabricante : MYLAN LABORATORIES LIMITED

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir Base + 300 mg de Lamivudina
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 24 de 2020 SEM numeral

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* código US/AHD/07/040 para el producto Albavir® tabletas (lamivudina 300 mg + abacavir sulfato equivalente a abacavir base 600 mg) fabricado por Mylan Laboratories Limited con domicilio en Maharashtra India frente al producto de referencia Epzicom® fabricado por GlaxoSmithKline.

**3.1.7.19 RIVAROXVITAE (RIVAROXABÁN) 20 MG TABLETA RECUBIERTA
RIVAROXVITAE (RIVAROXABÁN) 15 MG TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20205844
Radicado : 20211131889
Fecha : 07/07/2021
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : RONTIS HELLAS MEDICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS, S.A

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de rivaroxabán
- Cada tableta recubierta contiene 15 mg de rivaroxaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar en la solicitud el fabricante del producto Rivaroxvitae® (rivaroxabán) 20 mg tableta que se utilizó en el estudio de bioequivalencia *in vivo* frente al producto de referencia Xarelto® 20 mg de Bayer, teniendo en cuenta que, según información allegada el fabricante corresponde a PharOs Ltd Greece, pero en varios documentos y en el formato para informe de evaluación técnica de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079 relacionan dos fabricantes PharOs Ltd, Greece y Ronthis Hellas S.A .

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



2. Debe presentar estudio de bioequivalencia para el producto Rivaroxvitae® (rivaroxabán) 20 mg tableta por fabricante (Rontis Hellas Medical y Pharmaceutical Products S.A Greece).
3. No es procedente aceptar bioexención por proporcionalidad de dosis entre los productos Rivaroxvitae® (rivaroxabán) 20 mg tableta y productos Rivaroxvitae® (rivaroxabán) 15 mg tableta elaborados por el mismo fabricante; porque el rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta la concentración de 15 mg, a dosis más alta el rivaroxabán ha demostrado una disminución de la absorción con una reducción dosis dependiente de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción. El interesado debe considerar lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.
4. Allegar la autorización legal del patrocinador del estudio PharOS Ltd para la presentación del estudio de bioequivalencia al Invima por parte del titular del producto farmacéutico.
5. Aclarar por qué la fase estadística es realizada por el centro Vince & Associates Clinical Research An Altasciences Company, Kansas Estados Unidos, diferente al que realizó la etapa clínica y analítica Algorithm Pharma Quebec, Canadá. Adicionalmente, debe allegar la autorización otorgada al centro de la etapa estadística 2017 por una de las agencias reconocidas por el Invima (Resolución 662 de 2022 artículo 2).
6. Aclarar la función del excipiente lauril sulfato de sodio en la composición del producto, por cuanto, no es correcto como surfactante.
7. Allegar el certificado de análisis de los productos farmacéuticos utilizados en el estudio, en el cual se deben evidenciar las especificaciones y resultados de calidad, fabricante, fecha de fabricación y vencimiento (Resolución 1124 de 2016)
8. Allegar el cálculo del tamaño de muestra de forma detallada, por cuanto, presenta resultados de 15 voluntarios para cada producto farmacéutico test y referencia, sin embargo, de acuerdo con el coeficiente de variación se requerirían 25 participante por producto farmacéutico y no 15. Adicionalmente, aclarar por qué presenta resultados de 30 participantes por producto.
9. Allegar los consentimientos informados firmados por los participantes en el estudio.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



10. Allegar el control de toma de muestras sanguíneas, en el que se evidencie los tiempos y fechas.
11. Allegar la póliza que cubrió el estudio.
12. Allegar la auditoria o monitorización que realizó el patrocinador durante el desarrollo del estudio (Resolución 1124 de 2016 numeral 6.1.3).
13. Allegar los datos primarios de la prueba de arrastre (*carryover*).
14. Allegar los resultados del análisis con progesterona y acetato de clormadinona, por cuanto, en la última versión de la validación no los presentaron.
15. Allegar los soportes cromatográficos de la validación de la técnica analítica, los cuales deben evidenciar todas las pruebas realizadas (20% de total obtenido) tenga en cuenta que deben ser presentados con la información legible y completa que permita la trazabilidad. Adicionalmente, allegar datos primarios (pesos y áreas obtenidas de las muestras), soportes cromatográficos (legibles) y el procedimiento del cálculo de la prueba de precisión intermedia y exactitud.
16. Allegar nuevamente los cromatogramas de los folios 3580 a 3583, por cuanto, no es legible la información.
17. Aclarar por qué, los resultados y tratamiento estadístico presentados en los folios 3715 a 3774 no fueron realizados por el centro responsable de la fase estadística.

Frente a la información que allegan de los perfiles de disolución:

- Se indican dos fabricantes para el producto test, sin embargo, no se allegan los soportes de la transferencia de tecnología entre los dos fabricantes (equipos, procesos, especificaciones y resultados de materias primas y productos terminados). De no tener los mismos equipos, procesos, procedimientos y materias primas con transferencia tecnológica validada, no es posible la aceptación de perfiles de disolución entre dos productos con diferente fabricante.
- Tenga en cuenta que para los perfiles de disolución del producto test Rivaroxvitae® (rivaroxabán) 20 mg tableta (biolote) frente al producto de

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



referencia Xarelto® 20 mg de Bayer, debe presentar la validación de la técnica a los pH 1,2, 4,5 y 6,8 como lo establece el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016.

- Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro (Resolución 1124 de 2016 numeral 7.8).
- Aclarar por qué los solicitantes son diferentes en lo allegado al grupo de Registros sanitarios y en lo allegado al Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas. Adicionalmente, no se evidencia autorización para el solicitante registrado en el formato de presentación del estudio de bioequivalencia, por lo cual se debe dar cumplimiento a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 artículos 20, 21 y 22.

3.1.7.20 DIENDO® IDELALISIB 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20178957
Radicado : 20211160463
Fecha : 12/08/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. En cuanto al estándar empleado en la validación de los perfiles de disolución a los diferentes pH, el interesado debe justificar la trazabilidad metrológica del estándar de idelalisib con número de lote: 20150401 a uno primario.
2. Dar respuesta a lo establecido en los artículos 2 y 5 de la Resolución 662 de 2022 o en su defecto demostrar el cumplimiento de la Circular 1000-113-18, en cuanto a laboratorios con áreas cubiertas por la certificación BPM.
3. Aclarar el tamaño del lote industrial del producto test empleado en el estudio *in vitro*. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tener en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

3.1.7.21 TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.4 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20173542
Radicado : 20191236202 / 20201253030
Fecha : 18/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : SYSTHON HISPANIA, SL

Composición:

Cada cápsula de liberación modificada contiene 0.4 mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación modificada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013383 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 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 dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2020, numeral 3.1.7.7, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno, comida y estado estacionario con comida del producto tamsulosina clorhidrato 0.4 mg cápsulas de liberación prolongada; fabricado por: ROTTENDORF GmbH Germany y sitio de fabricación actual que corresponde a SYSTHON HISPANIA S.L. con domicilio en c/ Catelló, 1 08830 Sant Boi De Llobregat - Barcelona, España; frente al producto de referencia Omnic® 0,4 mg cápsula de liberación modificada de Astellas Pharma Europe B.V.

3.1.7.22 ZIMAGLIV 400 (IMATINIB MESILATE TABLETAS 400 MG)

Expediente : 20211346
Radicado : 20211188448 / 20211253764
Fecha : 16/09/2021

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interesado : ID PHARMA LAB
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene imatinib mesilato equivalente a imatinib 400 mg

Forma farmacéutica: tableta

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar si la solicitud corresponde a imatinib 400 mg o a imatinib 100 mg o es para ambas concentraciones. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el formato de presentación se informa que es para 100 mg, sin embargo, toda la información, incluyendo la fórmula cuali-cuantitativa, es para la concentración de 400 mg.
2. Allegar el soporte de que los productos imatinib 100 mg e imatinib 400 mg se encuentran aprobados y comercializados en Brasil y Canadá. Lo anterior, teniendo en cuenta que el interesado informa que fueron sometidos en dichos países.

En relación con el estudio *in vivo* para imatinib 100 mg:

3. Aclarar y justificar por qué se realizó el estudio *in vivo* con la concentración de 100 mg, teniendo en cuenta que en las guías internacionales se recomienda realizar el estudio con la concentración de 400 mg.
4. Allegar la fórmula cuali-cuantitativa del producto imatinib 100 mg tabletas, indicando la función de cada excipiente en la formulación.
5. Allegar el certificado de análisis para el producto de prueba 100 mg y del producto de referencia de 100 mg que incluya la potencia (assay). Recuerde que la diferencia de contenido del principio activo no debe superar el 5% entre el producto test y el de referencia (numeral 7.3.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). En el folio 1262 no se evidencia que se haya incluido la potencia (assay).
6. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
7. Allegar la carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmadas por los investigadores.

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



8. Allegar la validación de la metodología analítica con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

En relación con los perfiles de disolución para imatinib 400 mg:

9. Aclarar la fórmula cuali-cuantitativa del producto imatinib 400 mg, toda vez que existen inconsistencias entre lo reportado en el formato de presentación (folio 10 y en el folio 126), frente a lo reportado en el CPP (folio 48 y en el folio 128).
10. Considerando que el principio activo imatinib no pertenece al grupo I ni al grupo III del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), el producto no puede optar a bioexención. Por lo anterior, el interesado debe allegar soportes de la clasificación BCS de Imatinib indicada por el interesado (BCS1) en el folio 8722. En caso de allegar los soportes, también debe allegar lo establecido en el numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. En caso de no allegar soportes o si no son suficientes, no pueden ser aceptados los perfiles presentados.
11. Allegar el certificado de análisis para el producto Imatinib 400 mg que incluya la potencia (assay). Recuerde que la potencia entre el producto de prueba y el producto de referencia no debe superar el 5%. Se indica que está en los folios 381 al 480, sin embargo, en dichos folios sólo se evidencia información del producto terminado.
12. No se indica y no se allegan soportes de: la fecha de realización de los perfiles, diseño del estudio, la técnica analítica utilizada, aparato, velocidad de rotación, preparación de los medios de disolución, temperatura, volumen de muestreo, entre otros.
13. Para la validación allegada en el radicado 20211253764, no es clara la fecha de realización, no se evidencian soportes instrumentales (20%), no se evidencian los parámetros de: selectividad/Interferencia del placebo, efecto del filtro, estabilidad de las soluciones y robustez.

Se recomienda diligenciar el formato de presentación de manera adecuada ya que en la mayoría de los folios referidos no coinciden con el dossier. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.

3.1.7.23 XALUTEM® 5 mg TABLETAS
XALUTEM® 2,5 mg TABLETAS

Expediente : 20155907
Radicado : 20181258988 / 20201147117 / 20201220766 / 20211138015
Fecha : 14/07/2021

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interesado : BIOTECHNOLOGICAL MEDICAL SOLUTIONS
Fabricante : INDOCO REMEDIES LIMITED (PLANT III)

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de apixaban.
- Cada tableta recubierta contiene 2,5 mg de apixaban.

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. 2021025910 del 28 de junio de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos allegados por el interesado en el recurso de reposición frente al concepto de negación del acta 05 de 2021, numeral 3.1.7.26, en relación al biolote y a la estabilidad a largo plazo durante 70 días. Por lo anterior, esta Sala recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto apixabán 5 mg tabletas fabricado por Indoco Remedies Limited (Plant III). Adicionalmente, esta Sala recomienda aceptar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para apixabán de 2.5 mg fabricado por Indoco Remedies Limited (Plant III).

3.1.7.24 ICLACITIDINA®

Expediente : 20111777
Radicado : 20201181695 / 20211148600 / 20221063439
Fecha : 29/07/2021
Interesado : SCANDINAVIA PHARMA LTDA.
Fabricante : KEMEX S.A.

Composición:

Cada vial contiene: azacitidina 100 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009124 emitido mediante Acta 08 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 Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.7.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto azacitidina 100 mg polvo liofilizado para reconstituir a suspensión inyectable fabricado por Kemex S.A. de Argentina frente al producto de la referencia Vidaza® de Celgene.

Lo anterior por cuanto:

1. En la respuesta auto el interesado establece que no se logró la similaridad entre los diferentes lotes evaluados del producto test y del producto comparador (folio 18) en la prueba de viscosidad.
2. El argumento del interesado con relación a la no similaridad del producto frente al comparador, se fundamenta erróneamente en que, al involucrar varios lotes, no siempre se logra establecer una similaridad entre los valores obtenidos en lotes diferentes de un mismo fabricante; y que los resultados de las pruebas están influenciadas por “error en el proceso de reconstitución”. La similaridad entre los lotes de los productos, debieron estar justificadas con un análisis de los datos con una hipótesis alternativa de equivalencia y al calcular el IC90% del cociente test/referencia tras la transformación logarítmica de los datos, debe estar dentro del rango de aceptación del 10% (90-111.11%).
3. Los criterios recomendados para demostrar equivalencia incluyen las características fisicoquímicas y no sólo la morfología de partícula y el diámetro de partícula, que a criterio del interesado son los únicos atributos críticos ya que según su argumento dependen de la reconstitución, lo cual no es correcto.

Por otro lado, una vez revisado lo allegado en la respuesta al auto, frente a los soportes de autorización por parte de la agencia sanitaria de Chile, se evidencia que el fabricante del producto terminado es Megalabs Uruguay, fabricante diferente al solicitado en el presente trámite; por lo cual, no es claro quién es el fabricante de los lotes con los cuales se realizaron las pruebas *in vitro* para demostrar equivalencia, y si el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para el registro (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), más aún cuando el tamaño de los lotes usados en las pruebas *in vitro* no corresponden al tamaño de lote industrial ni al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado (numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.25 INVEGA SUSTENNA® SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 75 MG

Expediente : 20020732
Radicado : 20211166736
Fecha : 20/08/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A
Fabricante : - JANSSEN PHARMACEUTICA NV
- CILAG AG

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.75 ml de suspensión inyectable contiene palmitato de paliperidona 117 mg. Equivalentes a paliperidona 75 mg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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 con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad al producto Invega Sustenna® suspensión de liberación prolongada de 75 mg fabricado por: Janssen Pharmaceutica NV, con domicilio en Turnhoutseweg 30, Beerse B-2340 - Bélgica y Cilag AG, Schaffhausen, con domicilio en Hochstrasse 201,8200 Schaffhausen, Suiza.

Cabe aclarar que, de presentar el producto alguna modificación que pueda afectar el comportamiento farmacocinético, el interesado debe cumplir lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.5 para modificaciones post aprobación.

3.1.7.26 INVEGA SUSTENNA® SUSPENSION DE LIBERACION PROLONGADA DE 100 MG

Expediente : 20020734
Radicado : 20211168872
Fecha : 24/08/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A
Fabricante : - JANSSEN PHARMACEUTICA NV
- CILAG AG

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

Cada jeringa prellenada de 1.0 ml de suspensión inyectable contiene palmitato de paliperidona 156 mg. Equivalentes a paliperidona base 100 mg.

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

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 con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora considera como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad al producto Invega Sustenna® suspensión de liberación prolongada de 100 mg (*Palmitato de paliperidona 156 mg equivalentes a palmitato de paliperidona base 100 mg*) fabricado por: Janssen Pharmaceutica NV, con domicilio en Turnhoutseweg 30, Beerse B-2340 -Bélgica y Cilag AG, Schaffhausen, con domicilio en Hochstrasse 201,8200 Schaffhausen, Suiza.

Cabe aclarar que, de presentar el producto alguna modificación que pueda afectar el comportamiento farmacocinético, el interesado debe cumplir lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.5 para modificaciones post aprobación.

3.1.7.27 INVEGA SUSTENNA ® SUSPENSION DE LIBERACION PROLONGADA DE 150 MG

Expediente : 20020735
Radicado : 20211168889
Fecha : 24/08/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A
Fabricante : - JANSSEN PHARMACEUTICA NV
- CILAG AG

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1.5 ml contiene 234 mg de palmitato de paliperidona equivalente a paliperidona 150 mg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora considera como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad al producto Invega Sustenna® suspensión de liberación prolongada de 150 mg fabricado por: Janssen Pharmaceutica NV, con domicilio en Turnhoutseweg 30, Beerse B-2340 - Bélgica y Cilag AG, Schaffhausen, con domicilio en Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Cable aclarar que, de presentar el producto alguna modificación que pueda afectar el comportamiento farmacocinético, el interesado debe cumplir lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.5 para modificaciones post aprobación.

3.1.7.28 CYCLOFEM® SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 13854
Radicado : 2017066751
Fecha C. R : 10/08/2021
Interesado : ASOCIACION PRO-BIENESTAR EN LA FAMILIA COLOMBIANA / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición:

Cada ampolla contiene 25 mg de acetato de medroxiprogesterona, 5 mg de cipionato de estradiol

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Conceptuar sobre la evaluación farmacológica y estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar certificado de aprobación vigente de las agencias de Anvisa y Cofepris para el producto Cyclofem® (acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol 25 mg +5 mg /0.5ml) suspensión inyectable, que evidencie: fabricante del principio activo, la composición del producto terminado, especificaciones del producto en

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



proceso y terminado y procesos de fabricación. Lo anterior, considerando la solicitud presentada e información declarada por el interesado de que el producto comercializado en Colombia corresponde al aprobado como referencia en dichas agencias.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 PONATINIB

Radicado : 20221632136
Fecha : 09/12/2022
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir el principio activo PONATINIB en el listado de moléculas para la exigencia de estudios de Bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y, declarar a ICLUSIG®, en todas sus concentraciones, como el medicamento comparador de Referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir a PONATINIB tabletas recubiertas 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 ICLUSIG® tabletas recubiertas.

3.3.2 LISTADO BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Radicado: 20221502015/ 20221502090/ 20221157078/ 20221170826/ 20223004099/
20223004097/ 20222017699
Fecha: 08/02/2022
Interesado: LINA MARÍA ROMERO ARIZA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se le informe sobre:

6. ¿Cuál es el procedimiento que sigue la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para conceptuar sobre la actualización del listado de medicamentos que deben presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia?

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que siguiendo los lineamientos de la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022, el listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores de referencia dispuestos en el Anexo Técnico número 2 de la Resolución 1124 de 2016, se actualiza teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En tal sentido se considera el grupo terapéutico al que pertenece el principio activo, la forma farmacéutica, se verifica si está incluido en los listados de los productos que requieren estudios de bioequivalencia en agencias sanitarias de la región y OPS/OMS y se evalúa el nivel de riesgo sanitario (RedPARF). Con base en el análisis integral de las anteriores consideraciones, la Sala define el ingreso al listado de medicamentos del Anexo Técnico número 2 de la resolución 1124 del 2016.

Siendo las 16:00 del día 03 de marzo de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABON**
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEM
Sesión Virtual

**Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES**
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA