



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2023 Segunda parte

**SESIÓN ORDINARIA DEL 01, 02 Y 03 DE FEBRERO DE 2023
BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**

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**
 - 3.4 ACLARACIONES**

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
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

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



Invitado:

Dr. José Julián López Gutiérrez

Dra. Liliana Carolina Arévalo González

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2023 SEM Primera parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 LEGABIN® CR 330 MG

Expediente : 20205854

Radicado : 20211131973

Fecha : 07/07/2021

Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene 330 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: tableta de liberación extendida

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes. En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o angioedema tratados con gabapentinoides incluyendo pregabalina.

Precauciones y Advertencias

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Angioedema

Se ha informado de angioedema durante el tratamiento inicial o uso crónico. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de episodios de angioedema. El uso simultáneo con otros medicamentos que se sabe que causan angioedema (p. Ej., Inhibidores de la ECA) puede aumentar el riesgo. Por lo cual se debe suspender el tratamiento inmediatamente si se produce angioedema. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías) y el cuello (garganta y laringe). Algunos pocos casos se informa angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Suspenda las tabletas de liberación extendida de pregabalina inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad

El mecanismo de hipersensibilidad no está relacionado con la dosis; pero si con la respuesta inmune, en este orden de ideas se puede prestar reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T o anticuerpos distintos de IgE (p. Ej., Mediados por IgG, como algunas citopenias) También se presentan reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo IV que involucran una respuesta inmune específica del medicamento mediada por células T.

Comportamientos o ideas suicidas

Se han descrito un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman medicamentos incluyendo los antiepilépticos para cualquier indicación. Por lo cual se debe monitorizar a los pacientes tratados con gabapentinoides y antiepilépticos para detectar cualquier indicación de aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y / o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. El mecanismo no está relacionado con la dosis; pero puede estar involucrado al parecer la reducción del umbral para manifestar síntomas psiquiátricos en pacientes susceptibles a trastornos psiquiátricos o desinhibición e impulsividad inducidas por antiepilépticos, lo que influye y promueve actos suicidas.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 antiepilépticos diferentes, concluyendo que la enfermedad mental es una comorbilidad importante y frecuente en la epilepsia. El comportamiento suicida y los suicidios exitosos aumentan en los pacientes con epilepsia en comparación con la población general. De tal forma la advertencia de la FDA de 2008 mencionó que los antiepilépticos pueden aumentar el comportamiento suicida. Sin embargo, muchos han criticado la decisión de la FDA de incluir todos los anticonvulsivos en la advertencia y algunos han cuestionado la validez de la metodología de este metaanálisis. Se necesitan estudios controlados aleatorios que aborden específicamente si ciertos antiepilépticos individualmente para medir verdaderamente una causa efecto en el aumento de la incidencia de morbilidad psiquiátrica y conductas suicidas. En estos análisis clínicos,

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

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



que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta suicida o ideación entre los 27.863 pacientes tratados con antiepilépticos fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 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 cualquier conclusión sobre el efecto en este medicamento en el suicidio.

Edema periférico

El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática. El posible mecanismo está relacionado con la dosis y el efecto de antagonismo de los canales de calcio de tipo L que dan como resultado la vasodilatación de las arterias de resistencia mesentérica. El aumento resultante de la presión hidrostática intracapilar conduce a un aumento de líquido en el intersticio y edema periférico.

En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron pregabalina comprimidos de liberación extendida 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 comprimidos de liberación extendida 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 cápsulas de pregabalina y un agente antidiabético tiazolidinediona en comparación con los pacientes que tomaban cualquiera de los medicamentos solos. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% de los pacientes que estaban usando solo agentes antidiabéticos tiazolidinediona, el 8% de los pacientes que fueron tratados con pregabalina solo cápsulas y el 19% de los pacientes que estaban tomando tanto las cápsulas de pregabalina como los agentes antidiabéticos tiazolidindiona.

Mareos y somnolencia

En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, hasta un 24% de los pacientes experimentaron mareos. La somnolencia fue experimentada hasta un 15,8% de estos pacientes tratados con comprimidos de liberación extendida

Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después del inicio del tratamiento con pregabalina y se presentan con mayor frecuencia en dosis más altas. El

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

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



mecanismo está relacionado con el efecto de acción estructuralmente relacionado con receptores GABA.

Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas que condujeron con mayor frecuencia a la retirada (2,4%, 1,2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados. En los pacientes tratados con pregabalina que notificaron estas reacciones adversas en estudios controlados a corto plazo, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% de los pacientes y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

Ganancia de peso

El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina pueden provocar aumento de peso. En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, el 4% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida experimentó un aumento de peso durante la fase simple ciego. Se observaron acontecimientos adversos de aumento de peso en el 3,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego. Se desconoce el mecanismo exacto del aumento de peso, pero algunas observaciones de estudios preclínicos sugieren que pregabalina puede provocar un aumento del apetito y grasa abdominal.

Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida

Después de la interrupción abrupta o rápida de las tabletas de liberación extendida de pregabalina, algunos pacientes presentan 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 que toman pregabalina comprimidos de liberación extendida para el dolor si se interrumpe rápidamente el tratamiento con pregabalina. Por tanto, se recomienda una reducción gradual de las tabletas de liberación extendida de pregabalina durante un mínimo de una semana en lugar de suspender de manera abrupta.

Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones de dolor, el 4,8% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en la fase simple ciego notificaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada.

Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con pregabalina comprimidos de liberación extendida debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, el 0,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en comparación con ningún paciente tratado con placebo experimentaron visión borrosa en la fase doble ciego.

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Se realizaron pruebas oftalmológicas prospectivamente planificadas durante el desarrollo de postmarketing de la pregabalina, incluidas las pruebas de agudeza visual, las pruebas formales del campo visual y el examen de fondo de ojo dilatado en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas 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 Cápsulas y en el 12% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios funduscópicos en el 2% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Aunque se desconoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, es importante revisar si persiste la alteración visual, realizando una evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son monitoreados de manera rutinaria para detectar alteraciones oftálmicas

Elevaciones de creatina-quinasa y rabdomiolisis

El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Los cambios medios en la creatina quinasa desde el inicio hasta el valor máximo fueron de 60 U / L para las cápsulas tratadas con pregabalina. pacientes y 28 U / L para los pacientes con placebo. En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con pregabalina en cápsulas y el 0,7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un valor de creatina quinasa al menos 3 veces el límite superior de la normalidad. Tres sujetos tratados con cápsulas de pregabalina tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización. La relación entre estos eventos de miopatía y las cápsulas de pregabalina no se comprende completamente porque los casos tenían factores documentados que pueden haber causado o contribuido a estos eventos. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicables, especialmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre. Suspenda el tratamiento con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina si se diagnostica o sospecha miopatía o si la creatina es marcadamente elevada se producen niveles de quinasa.

Se ha asociado con aumentos de la creatina quinasa y casos raros de rabdomiólisis; Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a su médico si tienen dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables, especialmente si presenta fiebre y / o malestar general están asociados con estos síntomas. síntomas. Suspenda el tratamiento si se sospecha o se diagnostica miopatía o si se presentan niveles de creatincinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con las tabletas de liberación extendida de pregabalina como con las cápsulas de pregabalina se asociaron con una disminución en el recuento de plaquetas. En

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

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



la fase doble ciego de los estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación prolongada experimentaron un cambio medio con respecto al valor inicial en el recuento de plaquetas de $11 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población con NPH) y $14 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la Población FM) en comparación con $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ en pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Los pacientes tratados con pregabalina cápsula experimentaron 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 los pacientes tratados 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 Cápsulas experimentaron 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 Cápsulas desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$. En ensayos controlados aleatorios, las cápsulas de pregabalina o las tabletas de liberación prolongada de pregabalina no se asociaron con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de los datos de ECG de los ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms con dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg / día. Esta diferencia de cambio medio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de PR mayor o igual al 25% desde el inicio, un mayor porcentaje de sujetos con PR en tratamiento mayor de 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de segundo o tercer grado AV. Los análisis de subgrupos no identificaron un mayor riesgo de prolongación de PR en pacientes con prolongación de PR basal o en pacientes que tomaban otros medicamentos que prolongan PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en 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 su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. Las interacciones de los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación prolongada de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina.

La FDA y otros entes regulatorios a nivel mundial advierten que puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal en pacientes que usan gabapentinoides (gabapentina ó pregabalina) 30 asociados concomitantemente con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modifica la terapia. Para otros medicamentos se debe evitar su uso junto con gabapentinodios como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

No existen estudios adecuados y bien controlados con las tabletas de liberación extendida de pregabalina en mujeres embarazadas. Sin embargo, en estudios de reproducción animal, se observó un aumento de la incidencia de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo, incluidas malformaciones esqueléticas, osificación retardada y disminución del peso corporal fetal en la descendencia de ratas y conejos que recibieron pregabalina por vía oral durante la organogénesis, en dosis que produjo exposiciones plasmáticas de pregabalina (AUC) mayores o iguales a 18 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 660 mg / día. En un estudio de desarrollo animal, se observó letalidad, retraso del crecimiento y deterioro funcional del sistema nervioso y reproductivo en la descendencia de ratas que recibieron pregabalina durante la gestación y la lactancia. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo fue aproximadamente el doble de la exposición humana en DMR. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Pregabalina atraviesa la placenta. Los estudios que evaluaron los resultados neonatales después de la exposición a la pregabalina durante el embarazo son limitados, sin embargo, para la FDA es categoría C.

En un estudio realizado en hombres, se descubrió que la pregabalina disminuye temporalmente la cantidad media de concentraciones de esperma; no se observaron efectos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides.¹³ Las concentraciones aumentaron después de suspender la pregabalina. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

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

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



Lactancia

Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Un estudio farmacocinético en mujeres lactantes detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio en el estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil diaria promedio estimada de pregabalina de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 mL / Kg / día) fue de 0,31 mg / Kg / día, que en mg / Kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina sobre la producción de leche o los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado. Según los estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad con la exposición a la pregabalina a través de la leche materna en el lactante. Los datos de estudios clínicos disponibles en pacientes mayores de 12 años no proporcionan una conclusión clara sobre el riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina. No se recomienda la pregabalina comprimidos de liberación extendida en la lactancia materna.

Uso pediátrico

No se recomienda pregabalina de liberación extendida en menores de 18 años

Uso geriátrico

En estudios en pacientes de edad avanzada (ej. > 65 años) no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede determinar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores; sin embargo, se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que el aclaramiento renal tiende a disminuir con la edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las tabletas de liberación extendida de pregabalina pueden causar mareos y somnolencia. Se debe informar a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina pueden afectar su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. El uso concomitante de pregabalina comprimidos de liberación prolongada con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

Preocupaciones relacionadas con enfermedades concomitantes:

- Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal; Se requiere ajuste de dosis.
- Abuso de sustancias: utilice pregabalina de liberación extendida con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias; Existe el potencial de dependencia conductual en esta población

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ó Asma: Se debe evaluar riesgo beneficio del uso de pregabalina con otros medicamentos depresores del sistema nervioso para evitar reducción de la función pulmonar
- Diabéticos: en una minoría de pacientes (> 2 ó 3%) puede ocasionar hipoglicemia

Potencial tumorigénico

Potencial tumorigénico: mayor incidencia de hemangiosarcoma observado en estudios con animales; Se desconoce la importancia de estos hallazgos en humanos. Pero en estudios preclínicos in vivo de carcinogenicidad, se identificó una incidencia inesperadamente alta de hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida. La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de las cápsulas 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 comprendieron 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron tumores nuevos o que empeoraron-preexistentes en 57 pacientes. Sin conocer los antecedentes de incidencia y recurrencia 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.

Monitorización

Es importante evaluar y monitorizar síntomas de miopatía; creatina quinasa (según esté clínicamente indicado); síntomas de alteración ocular; aumento de peso / edema; integridad de la piel (en pacientes con diabetes); signos y síntomas de tendencias suicidas (por ejemplo, pensamientos suicidas, ansiedad, depresión, cambios de comportamiento); recuento de plaquetas (según esté clínicamente indicado).

Reacciones adversas

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 medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética¹ y fibromialgia³ en los que un total de 1242 pacientes recibieron comprimidos de liberación extendida de pregabalina. Ambos estudios tenían un diseño de retirada aleatorio 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 llevaron a la interrupción de la fase simple ciego del estudio que ocurrieron en un 0.3%

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

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



o más de los pacientes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, visión borrosa y aumento de peso.

Las reacciones adversas más comunes se describen en la siguiente tabla 3 en pacientes que recibieron comprimidos de liberación extendida:

Tabla 3: Principales eventos adversos pregabalina de liberación extendida:

Sistema	% de eventos adversos fase ciega (n=801) de Pregabalinina1	% de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina 1	Placebo (n=205) 1
SNC:			
Vértigo	3,9	1	0,5
Visión borrosa	3,7	0,5	0
Diplopía	1	0,5	0
Somnolencia	11	0,5	0
Cefalea	3,9	1,9	0,5
Gastrointestinal			
Boca seca	3,7	0,5	0
Náuseas	3	3,4	0
Constipación	2,7	0	0
Diarrea	1,4	1	0
Vómito	1,1	1,4	0,5
Aumento de ALT y AST	0,2	1	0
Cardiovascular y general			
Edema periférico	4,9	3,8	0,5
Fatiga	3,9	1,4	1,0
Edema	0,4	1,4	0
Incremento de peso	2,5	3,8	1
Infecciones			

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Nasofaringitis	1,5	1,4	0
IVU	1,4	1,4	0,5
Bronquitis	0,5	1,4	1
IRA	0,4	1,4	0,5
Sinusitis	0,4	1	0
Gastroenteritis viral	0,2	1	0
Respiratorio			
Tos	0,2	1	0
Piel			
Dermatitis de contacto	0	1	0
Genitourinario			
Disfunción eréctil	2	1,4	0

Interacciones

Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina participe en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. La pregabalina, a concentraciones que fueron, en general, 10 veces superiores a las obtenidas en los ensayos clínicos, no inhibe los sistemas enzimáticos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 humanos. Los estudios de interacción farmacológica in vitro demuestran que la pregabalina no induce la actividad de CYP1A2 o CYP3A. Por lo tanto, no se prevé un aumento en el metabolismo de sustratos de CYP1A2 administrados concomitantemente (p. Ej., Teofilina, cafeína) o sustratos de CYP3A4 (p. Ej., Midazolam, testosterona).

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 su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con medicamentos

Las interacciones de los comprimidos de liberación extendida de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación extendida de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación modificada.5 Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Sin embargo, se debe evaluar el riesgo beneficio de la asociación concomitante con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, porque poden aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Para otros medicamentos como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida, se debe evitar su uso por mayor interacción.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada LEGABIN CR® Pregabalina de liberación extendida es:

Neuropatía diabética: Dosis oral se inicia con 165 mg una vez al día y puede aumentarse en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 330 mg una vez al día.

Neuralgia postherpética: 165 mg una vez al día; se puede aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad; después de 2 a 4 semanas puede aumentarse aún más, hasta la dosis máxima de 660 mg / día.

Conversión de la dosis de formulaciones orales de liberación inmediata a formulación oral de liberación extendida

Tabla 4: Dosis equivalentes

Dosis de liberación inmediata (2 a 3 veces al día)	Dosis de liberación extendida (una vez al día)
75 mg/día	82,5/día
150 mg/ día	165 mg/día
300 mg/día	330 mg/día
450 mg/día	495 mg/día
600 mg/día	660 mg/día

Nota: El día del cambio, administre la dosis matutina del producto de liberación inmediata según lo prescrito e inicie la terapia de liberación prolongada después de la cena. Pregabalina de liberación extendida debe administrarse después de la cena, ya que la

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



biodisponibilidad se reduce en aproximadamente un 30% cuando toma con el estómago vacío.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 Versión allegado mediante radicado No. 20211131973

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 al interesado:

- Allegar el parámetro Integridad de la dilución para la validación bioanalítica de Pregabalina.
- El certificado de análisis del producto test, no declara el tamaño y número del lote industrial/evaluado. Por lo anterior, allegar esta información en el certificado de análisis.
- Allegar CVL actualizado para Legabin® CR 330 mg tableta de liberación extendida de los países donde se comercializa el producto.
- Aclarar y justificar el por qué no se usaron mujeres para el estudio *in vivo* tanto para ayunas como con alimento; ya que en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
- Allegar la póliza de aseguramiento de los participantes.
- Allegar carta de aprobación del protocolo y del consentimiento informado por parte de todos los integrantes del comité de ética con los nombres y firmas de los participantes a la reunión para el estudio en ayunas y en condiciones de alimentación.
- Allegar carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por todos los investigadores que hicieron parte del estudio en ayunas y en condiciones de alimentación.

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

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



- **Allegar las visitas de auditoría realizadas por el patrocinador del estudio (MSN Laboratories Pvt. Ltd) y sus hallazgos al centro de investigación Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.**

La Sala solicita al interesado allegar el formato diligenciado el Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica Para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos de Síntesis -SEM (ASS-RSA-FM080), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

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.

3.1.6.2 LEGABIN® CR 165 mg

Expediente : 20205851
Radicado : 20211131938
Fecha : 07/07/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene 165 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: tableta de liberación extendida

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes. En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o angioedema tratados con gabapentinoides incluyendo pregabalina.

Precauciones y Advertencias

Angioedema

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



Se ha informado de angioedema durante el tratamiento inicial o uso crónico. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de episodios de angioedema. El uso simultáneo con otros medicamentos que se sabe que causan angioedema (p. Ej., Inhibidores de la ECA) puede aumentar el riesgo. Por lo cual se debe suspender el tratamiento inmediatamente si se produce angioedema. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías) y el cuello (garganta y laringe). Algunos pocos casos se informa angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Suspenda las tabletas de liberación extendida de pregabalina inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad

El mecanismo de hipersensibilidad no está relacionado con la dosis; pero si con la respuesta inmune, en este orden de ideas se puede prestar reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T o anticuerpos distintos de IgE (p. Ej., Mediados por IgG, como algunas citopenias) También se presentan reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo IV que involucran una respuesta inmune específica del medicamento mediada por células T.

Comportamientos o ideas suicidas

Se han descrito un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman medicamentos incluyendo los antiepilépticos para cualquier indicación. Por lo cual se debe monitorizar a los pacientes tratados con gabapentinoides y antiepilépticos para detectar cualquier indicación de aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y / o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. El mecanismo no está relacionado con la dosis; pero puede estar involucrado al parecer la reducción del umbral para manifestar síntomas psiquiátricos en pacientes susceptibles a trastornos psiquiátricos o desinhibición e impulsividad inducidas por antiepilépticos, lo que influye y promueve actos suicidas.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 antiepilépticos diferentes, concluyendo que la enfermedad mental es una comorbilidad importante y frecuente en la epilepsia. El comportamiento suicida y los suicidios exitosos aumentan en los pacientes con epilepsia en comparación con la población general De tal forma la advertencia de la FDA de 2008 mencionó que los antiepilépticos pueden aumentar el comportamiento suicida. Sin embargo, muchos han criticado la decisión de la FDA de incluir todos los anticonvulsivos en la advertencia y algunos han cuestionado la validez de la metodología de este metaanálisis. Se necesitan estudios controlados aleatorios que aborden específicamente si ciertos antiepilépticos individualmente para medir verdaderamente una causa efecto en el aumento de la incidencia de morbilidad psiquiátrica y conductas suicidas. En estos estos análisis clínicos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta suicida o ideación entre los 27.863 pacientes tratados con

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

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



antiepilépticos fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 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 cualquier conclusión sobre el efecto en este medicamento en el suicidio.

Edema periférico

El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática. El posible mecanismo está relacionado con la dosis y el efecto de antagonismo de los canales de calcio de tipo L que dan como resultado la vasodilatación de las arterias de resistencia mesentérica. El aumento resultante de la presión hidrostática intracapilar conduce a un aumento de líquido en el intersticio y edema periférico.

En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron pregabalina comprimidos de liberación extendida 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 comprimidos de liberación extendida 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 cápsulas de pregabalina y un agente antidiabético tiazolidinediona en comparación con los pacientes que tomaban cualquiera de los medicamentos solos. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% de los pacientes que estaban usando solo agentes antidiabéticos tiazolidinediona, el 8% de los pacientes que fueron tratados con pregabalina solo cápsulas y el 19% de los pacientes que estaban tomando tanto las cápsulas de pregabalina como los agentes antidiabéticos tiazolidindiona.

Mareos y somnolencia

En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, hasta un 24% de los pacientes experimentaron mareos. La somnolencia fue experimentada hasta un 15,8% de estos pacientes tratados con comprimidos de liberación extendida

Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después del inicio del tratamiento con pregabalina y se presentan con mayor frecuencia en dosis más altas. El mecanismo está relacionado con el efecto de acción estructuralmente relacionado con receptores GABA.

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

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



Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas que condujeron con mayor frecuencia a la retirada (2,4%, 1,2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados. En los pacientes tratados con pregabalina que notificaron estas reacciones adversas en estudios controlados a corto plazo, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% de los pacientes y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

Ganancia de peso

El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina pueden provocar aumento de peso. En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, el 4% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida experimentó un aumento de peso durante la fase simple ciego. Se observaron acontecimientos adversos de aumento de peso en el 3,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego. Se desconoce el mecanismo exacto del aumento de peso, pero algunas observaciones de estudios preclínicos sugieren que pregabalina puede provocar un aumento del apetito y grasa abdominal.

Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida

Después de la interrupción abrupta o rápida de las tabletas de liberación extendida de pregabalina, algunos pacientes presentan 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 que toman pregabalina comprimidos de liberación extendida para el dolor si se interrumpe rápidamente el tratamiento con pregabalina. Por tanto, se recomienda una reducción gradual de las tabletas de liberación extendida de pregabalina durante un mínimo de una semana en lugar de suspender de manera abrupta.

Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones de dolor, el 4,8% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en la fase simple ciego notificaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada.

Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con pregabalina comprimidos de liberación extendida debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, el 0,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en comparación con ningún paciente tratado con placebo experimentaron visión borrosa en la fase doble ciego.

Se realizaron pruebas oftalmológicas prospectivamente planificadas durante el desarrollo de postmarketing de la pregabalina, incluidas las pruebas de agudeza visual, las pruebas formales del campo visual y el examen de fondo de ojo dilatado en más de 3600 pacientes.

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas 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 Cápsulas y en el 12% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios funduscópicos en el 2% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Aunque se desconoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, es importante revisar si persiste la alteración visual, realizando una evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son monitoreados de manera rutinaria para detectar alteraciones oftálmicas

Elevaciones de creatina-quinasa y rabdomiolisis

El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Los cambios medios en la creatina quinasa desde el inicio hasta el valor máximo fueron de 60 U / L para las cápsulas tratadas con pregabalina. pacientes y 28 U / L para los pacientes con placebo. En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con pregabalina en cápsulas y el 0,7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un valor de creatina quinasa al menos 3 veces el límite superior de la normalidad. Tres sujetos tratados con cápsulas de pregabalina tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización. La relación entre estos eventos de miopatía y las cápsulas de pregabalina no se comprende completamente porque los casos tenían factores documentados que pueden haber causado o contribuido a estos eventos. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicables, especialmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre. Suspenda el tratamiento con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina si se diagnostica o sospecha miopatía o si la creatina es marcadamente elevada se producen niveles de quinasa.

Se ha asociado con aumentos de la creatina quinasa y casos raros de rabdomiólisis; Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a su médico si tienen dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables, especialmente si presenta fiebre y / o malestar general están asociados con estos síntomas.

síntomas. Suspenda el tratamiento si se sospecha o se diagnostica miopatía o si se presentan niveles de creatincinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con las tabletas de liberación extendida de pregabalina como con las cápsulas de pregabalina se asociaron con una disminución en el recuento de plaquetas. En la fase doble ciego de los estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación prolongada experimentaron un cambio medio con respecto al valor inicial en el recuento de plaquetas de $11 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población con NPH) y $14 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la Población FM) en comparación con 1×10^3

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



/ mm³ en pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Los pacientes tratados con pregabalina cápsula experimentaron 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 los pacientes tratados 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 Cápsulas experimentaron 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 Cápsulas desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$. En ensayos controlados aleatorios, las cápsulas de pregabalina o las tabletas de liberación prolongada de pregabalina no se asociaron con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de los datos de ECG de los ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms con dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg / día. Esta diferencia de cambio medio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de PR mayor o igual al 25% desde el inicio, un mayor porcentaje de sujetos con PR en tratamiento mayor de 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de segundo o tercer grado AV. Los análisis de subgrupos no identificaron un mayor riesgo de prolongación de PR en pacientes con prolongación de PR basal o en pacientes que tomaban otros medicamentos que prolongan PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en 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 su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. Las interacciones de los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación prolongada de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina.

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

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



La FDA y otros entes regulatorios a nivel mundial advierten que puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal en pacientes que usan gabapentinoides (gabapentina ó pregabalina) 30 asociados concomitantemente con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modifica la terapia. Para otros medicamentos se debe evitar su uso junto con gabapentinodios como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

No existen estudios adecuados y bien controlados con las tabletas de liberación extendida de pregabalina en mujeres embarazadas. Sin embargo, en estudios de reproducción animal, se observó un aumento de la incidencia de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo, incluidas malformaciones esqueléticas, osificación retardada y disminución del peso corporal fetal en la descendencia de ratas y conejos que recibieron pregabalina por vía oral durante la organogénesis, en dosis que produjo exposiciones plasmáticas de pregabalina (AUC) mayores o iguales a 18 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 660 mg / día. En un estudio de desarrollo animal, se observó letalidad, retraso del crecimiento y deterioro funcional del sistema nervioso y reproductivo en la descendencia de ratas que recibieron pregabalina durante la gestación y la lactancia. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo fue aproximadamente el doble de la exposición humana en DMR. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Pregabalina atraviesa la placenta. Los estudios que evaluaron los resultados neonatales después de la exposición a la pregabalina durante el embarazo son limitados, sin embargo, para la FDA es categoría C.

En un estudio realizado en hombres, se descubrió que la pregabalina disminuye temporalmente la cantidad media de concentraciones de esperma; no se observaron efectos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides.¹³ Las concentraciones aumentaron después de suspender la pregabalina. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Lactancia

Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Un estudio farmacocinético en mujeres lactantes detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio en el estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil diaria promedio estimada de pregabalina de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 mL / Kg / día) fue de 0,31 mg /

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

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



Kg / día, que en mg / Kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina sobre la producción de leche o los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado. Según los estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad con la exposición a la pregabalina a través de la leche materna en el lactante. Los datos de estudios clínicos disponibles en pacientes mayores de 12 años no proporcionan una conclusión clara sobre el riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina. No se recomienda la pregabalina comprimidos de liberación extendida en la lactancia materna.

Uso pediátrico

No se recomienda pregabalina de liberación extendida en menores de 18 años

Uso geriátrico

En estudios en pacientes de edad avanzada (ej. > 65 años) no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede determinar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores; sin embargo, se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que el aclaramiento renal tiende a disminuir con la edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las tabletas de liberación extendida de pregabalina pueden causar mareos y somnolencia. Se debe informar a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina pueden afectar su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. El uso concomitante de pregabalina comprimidos de liberación prolongada con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

Preocupaciones relacionadas con enfermedades concomitantes:

- Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal; Se requiere ajuste de dosis.
- Abuso de sustancias: utilice pregabalina de liberación extendida con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias; Existe el potencial de dependencia conductual en esta población
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ó Asma: Se debe evaluar riesgo beneficio del uso de pregabalina con otros medicamentos depresores del sistema nervioso para evitar reducción de la función pulmonar
- Diabéticos: en una minoría de pacientes (> 2 ó 3%) puede ocasionar hipoglicemia

Potencial tumorigénico

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

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



Potencial tumorigénico: mayor incidencia de hemangiosarcoma observado en estudios con animales; Se desconoce la importancia de estos hallazgos en humanos. Pero en estudios preclínicos in vivo de carcinogenicidad, se identificó una incidencia inesperadamente alta de hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida. La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de las cápsulas 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 comprendieron 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron tumores nuevos o que empeoraron-preexistentes en 57 pacientes. Sin conocer los antecedentes de incidencia y recurrencia 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.

Monitorización

Es importante evaluar y monitorizar síntomas de miopatía; creatina quinasa (según esté clínicamente indicado); síntomas de alteración ocular; aumento de peso / edema; integridad de la piel (en pacientes con diabetes); signos y síntomas de tendencias suicidas (por ejemplo, pensamientos suicidas, ansiedad, depresión, cambios de comportamiento); recuento de plaquetas (según esté clínicamente indicado).

Reacciones adversas

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 medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética¹ y fibromialgia³ en los que un total de 1242 pacientes recibieron comprimidos de liberación extendida de pregabalina. Ambos estudios tenían un diseño de retirada aleatorio 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 llevaron a la interrupción de la fase simple ciego del estudio que ocurrieron en un 0.3% o más de los pacientes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, visión borrosa y aumento de peso.

Las reacciones adversas más comunes se describen en la siguiente tabla 3 en pacientes que recibieron comprimidos de liberación extendida:

Tabla 3: Principales eventos adversos pregabalina de liberación extendida:

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



Sistema	% de eventos adversos fase ciega (n=801) de Pregababilina1	% de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina 1	Placebo (n=205) 1
SNC:			
Vértigo	3,9	1	0,5
Visión borrosa	3,7	0,5	0
Diplopía	1	0,5	0
Somnolencia	11	0,5	0
Cefalea	3,9	1,9	0,5
Gastrointestinal			
Boca seca	3,7	0,5	0
Náuseas	3	3,4	0
Constipación	2,7	0	0
Diarrea	1,4	1	0
Vómito	1,1	1,4	0,5
Aumento de ALT y AST	0,2	1	0
Cardiovascular y general			
Edema periférico	4,9	3,8	0,5
Fatiga	3,9	1,4	1,0
Edema	0,4	1,4	0
Incremento de peso	2,5	3,8	1
Infecciones			
Nasofaringitis	1,5	1,4	0
IVU	1,4	1,4	0,5
Bronquitis	0,5	1,4	1
IRA	0,4	1,4	0,5
Sinusitis	0,4	1	0
Gastroenteritis viral	0,2	1	0

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



Respiratorio			
Tos	0,2	1	0
Piel			
Dermatitis de contacto	0	1	0
Genitourinario			
Disfunción eréctil	2	1,4	0

Interacciones

Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina participe en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. La pregabalina, a concentraciones que fueron, en general, 10 veces superiores a las obtenidas en los ensayos clínicos, no inhibe los sistemas enzimáticos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 humanos. Los estudios de interacción farmacológica in vitro demuestran que la pregabalina no induce la actividad de CYP1A2 o CYP3A. Por lo tanto, no se prevé un aumento en el metabolismo de sustratos de CYP1A2 administrados concomitantemente (p. Ej., Teofilina, cafeína) o sustratos de CYP3A4 (p. Ej., Midazolam, testosterona).

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 su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con medicamentos

Las interacciones de los comprimidos de liberación extendida de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación extendida de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación modificada. Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Sin embargo, se debe evaluar el riesgo beneficio de la asociación concomitante con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, porque

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

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



poden aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Para otros medicamentos como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida, se debe evitar su uso por mayor interacción.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada LEGABIN CR® Pregabalina de liberación extendida es:
Neuropatía diabética: Dosis oral se inicia con 165 mg una vez al día y puede aumentarse en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 330 mg una vez al día.

Neuralgia postherpética: 165 mg una vez al día; se puede aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad; después de 2 a 4 semanas puede aumentarse aún más, hasta la dosis máxima de 660 mg / día.

Conversión de la dosis de formulaciones orales de liberación inmediata a formulación oral de liberación extendida

Tabla 4: Dosis equivalentes

Dosis de liberación inmediata (2 a 3 veces al día)	Dosis de liberación extendida (una vez al día)
75 mg/día	82,5/día
150 mg/ día	165 mg/día
300 mg/día	330 mg/día
450 mg/día	495 mg/día
600 mg/día	660 mg/día

Nota: El día del cambio, administre la dosis matutina del producto de liberación inmediata según lo prescrito e inicie la terapia de liberación prolongada después de la cena. Pregabalina de liberación extendida debe administrarse después de la cena, ya que la biodisponibilidad se reduce en aproximadamente un 30% cuando toma con el estómago vacío.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda 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 Versión allegado mediante radicado No. 20211131938

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 al interesado:

- Justificar la reintegración que se hizo para el sujeto No. 5 para el período 2, en el punto 4.00, corrida No. AR004 en estudio en ayunas.
- Allegar el parámetro Integridad de la dilución para la validación bioanalítica de Pregabalina.
- Allegar 20% del total cromatogramas de la validación bioanalítica.
- Justificar por qué el certificado allegado de Buenas Prácticas Clínicas de Bioequivalencia emitido por la agencia sanitaria MHRA corresponde a una fecha posterior (17-sep-2019) de la realización del estudio. Por lo anterior, allegar certificado que cubra el período en el que se desarrolló el estudio.
- El certificado de análisis del producto test, no declara el tamaño y número del lote industrial/evaluado. Por lo anterior, allegar esta información en el certificado de análisis indicando el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- Allegar CVL actualizado para Legabin® CR 165 mg tableta de liberación extendida de los países donde se comercializa el producto.
- Aclarar y justificar el por qué no se usaron mujeres para el estudio *in vivo* tanto para ayunas como con alimento; ya que en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, ítem 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
- Allegar la póliza de aseguramiento de los participantes.
- Allegar procedimientos operativos para el almacenamiento y transporte de las muestras biológicas.

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

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



- Indicar cómo se garantiza la imparcialidad del Comité de Ética QPS Bioserve Ethics Committee, si el comité pertenece al mismo centro clínico o grupo empresarial que aprueba el protocolo y desarrolla el estudio.

La Sala solicita al interesado allegar el formato diligenciado el Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos De Síntesis -SEM (ASS-RSA-FM080), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

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.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 CICLOSPORINA 25 MG CÁPSULA BLANDA

Expediente :20160522
Radicado :20191055429 / 20211001401 / 20211057893 / 20211136950 / 20211136137 / 20211136128 / 20211191639
Intención :2019002105
Fecha :21/09/2021
Interesado :SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante :GERMED FARMACÉUTICA LTDA

Composición:

Cada cápsula contiene 25 mg de ciclosporina

Forma farmacéutica: Cápsula dura blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013122 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEM numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 05 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto Citablos (Ciclosporina) 100 mg cápsula blanda fabricado por. GERMED

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

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



FARMACÉUTICA LTDA con domicilio en Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proenca, Km 08- Chácara Assay – CEP: 13.186-901 – Hortolândia – SP, Brasil; frente al producto de referencia Sandimmun Neoral (Ciclosporina 100 mg), fabricado por Novartis Pharma S.A.S, Francia.

Por otro lado, la Comisión Revisora recomienda negar el estudio *in vitro* presentado para la bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos Citablos (Ciclosporina) 25 mg y 50 mg cápsula blanda, dado que el interesado no allegó la validación de la metodología analítica *in vitro* a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 y medio de control de calidad, ni soportes cromatográficos según el Auto de requerimiento. La Sala Especializada de Medicamentos se permite aclarar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución.

Aun cuando allegaron lo perfiles de disolución a los pH solicitados en el Auto de requerimiento, no allegaron documentos que soportaran estos resultados, tales como: Certificado de Análisis para los productos: lote 1Q9898 Citablos 100 mg, lote 1Q9900 Citablos 50 mg y lote 1Q9899 Citablos 25 mg. Adicionalmente, no allegan una justificación respecto al desarrollo de los perfiles de disolución del producto test con lotes diferentes al biolote aprobado. Por último, no allegaron los datos individuales de los perfiles de disolución realizados.

3.1.7.2 KAPTIN® 300

Expediente :19915484
Radicado :20191158969 / 20201186572 / 20211089810 / 20221096462
Fecha :07/05/2021
Interesado :LABORATORIOS LEGRAND S.A
Fabricante :LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición:
Cada cápsula contiene Gabapentina 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010122 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.33, 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 Segunda 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. 2 de 2020, numeral 3.1.7.33, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia del producto Kaptin® 300 mg (gabapentina 300 mg Cápsula) fabricado por Laboratorios Legrand S.A. teniendo en cuenta que no es válido la bioexención por BCS por cuanto la fórmula cuantitativa del producto de estudio no es similar a la del producto de comparación según la definición de límites de calidad de la OMS sobre los cambios permitidos en excipientes para una variación, conforme a lo establecido en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016 numeral 10.2, como se indica a continuación:

“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.”

Por otra parte, la sala aclara que el tamaño de lote con el que se desarrolló el estudio de bioequivalencia es de 4500 unidades, según se indicó en el formato de presentación de la información, que corresponde al 10% del tamaño de lote industrial, según lo declarado por el interesado mediante radicado 20201186572 de 13/10/2020, en donde certifica que el tamaño de lote industrial es de 45000 unidades. En ese sentido, la solicitud de ampliación de tamaño de lote, allegada mediante radicado 20221096462 de 25/05/2022 no se acepta dado que el interesado debe presentar los datos in vitro en concordancia con lo establecido en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1, como se indica a continuación:

“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. 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.”

3.1.7.3 WINDUZA®100 MG/VIAL INYECTABLE

Expediente : 20102276

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

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Radicado : 20211115046
Fecha : 15/06/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información presentada de bioequivalencia para el trámite de renovación con bioequivalencia del producto Winduza® Azacitidina 100 mg inyectable fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd, frente a Vidaza de Celgene Corporation Summit, NJ. Cabe señalar, que corresponde a la misma información presentada con radicado 2017175540 y aprobada en el acta 29 de 2018 numeral 3.1.7.13., Adicional el producto no evidencia ninguna modificación que afecte la farmacocinética.

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

**3.1.7.4 RASAGILINA 0.5 MG TABLETA
RASAGILINA 1 MG TABLETA**

Expediente : 20152987
Radicado : 20211165248
Fecha : 19/08/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición:

- Cada tableta contiene Rasagilina Mesilato equivalente a Rasagilina 0,5 mg
- Cada tableta contiene Rasagilina Mesilato equivalente a Rasagilina 1 mg

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



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.

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

Si bien la solicitud actual con radicado 20211165248 del 19/08/2021 es para evaluación de equivalencia *in vitro* por sistema de Clasificación Biofarmacéutica, favor aclarar si presentan modificación el producto frente a la información allegada con el radicado 20181219803 por cuanto le fue aprobado un estudio de bioexención con Resolución 2022018356 de 22 de junio de 2022 considerando el concepto del Acta 02 de 2022 numeral 3.1.7.8. de la Sala Especializada.

Aclarar el tamaño del lote industrial de los productos presentados en el estudio, toda vez que indica que el tamaño industrial es de 6000 tabletas en el formato de presentación de bioequivalencia de este trámite, pero en el radicado 20181215877 (solicitud de registro sanitario) y en el radicado 20181219803 (bioexención) cuya Resolución se citó en el numeral anterior el tamaño de lote reportado es diferente. Lo anterior se evidencia también con el producto Rasagilec 1 mg, indican 4000 tabletas cantidad que no corresponde con la información allegada en el radicado 20181219706 (solicitud de registro nuevo). Tenga en cuenta que de presentar modificación frente al registro sanitario aprobado debe considerar el numeral 10.5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar los cromatogramas nuevamente de la precisión intermedia a los 3 pH realizada en el año 2021, porque los allegados no son legibles, tenga en cuenta que deben contener información que permita trazabilidad debe tener nombre de la muestra, área, fecha de análisis, analista, etc.

Aclarar por qué en el medio pH 4,5 el comportamiento entre los cromatogramas no es igual, se evidencia que varios cromatogramas presentan una señal cercana al tiempo de retención de la rasagilina, indicar a que corresponde esta señal.

Aclarar por qué realiza diferentes diluciones en los medios 1.2, 4.5 y 6.8 para obtener diferentes concentraciones finales, considerando que el principio activo tiene el mismo comportamiento de solubilidad, de allí la clasificación clase III

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

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



Allegar el certificado de calibración del material volumétrico balones de 2 mL y pipeta utilizada para un extraer un volumen de 1,2mL material utilizado para la preparación de muestras.

Allegar para las validaciones a los 3 pH (1,2; 4,5 y 6,8) la prueba de selectividad, la prueba de precisión intermedia completa (se debe realizar con el procedimiento definido de disolución como es tiempo de muestreo, unidades utilizadas, etc), los cromatogramas del placebo y selectividad.

Tenga en cuenta que la prueba de robustez se realiza con cambios deliberados experimentales por ejemplo temperatura, velocidad de flujo, longitud de columna, etc, pero presenta la prueba de robustez realizada por el fabricante del producto en sus instalaciones y equipos lo cual no cumple con la prueba.

Aclarar por qué en la prueba de linealidad del método la concentración superior establecida no corresponde con la presentada en el protocolo que indica ser 120%,

Allegar el certificado de análisis del fabricante del estándar de rasagilina lote 16 ANR-169-1, el cual debe tener fecha de vencimiento. Adicional aclarar el cambio de fecha de vencimiento del estándar lote 16 ANR-169-1, por cuanto el interesado presenta al Instituto en el radicado 20181219803 fecha de vencimiento 2019-08-24 (folio 22) pero en el radicado 20211165248 la fecha de vencimiento es fecha 2021 01-15 (folio 319).

Aclarar la especificación de valoración 1 mg (0,9 mg/tab-1,1, mg/tab) para el producto rasagilina 0,5 mg, Adicional aclarar si los valores obtenidos de los productos de rasagilina corresponden a la concentración de 0,5 mg (Folio 1310).

Aclarar la presentación de la información de los folios 436 a 457, 663 a 684, 894 a 915 y 1428 a 1430, está presentando símbolos en lugar de una información cuantitativa, se le sugiere al interesado verificar la información que allega al Instituto.

Allegar el formato diligenciado de forma correcta numerales 4.2 y 4.3 con los datos del producto de referencia y producto test utilizados en el estudio de bioequivalencia *in vitro*, tenga en cuenta no colocar datos de la validación en estos numerales.

Tenga en cuenta el presentar los documentos con las firmas de los responsables del estudio (folios 520, 753, 1055, 1293), debe allegar estos folios con todas las firmas.

Se reitera al interesado no allegar documentos repetidos con la misma información como es el caso de las calificaciones de equipos que presento para cada validación,

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

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



se le sugiere presentarlos y referir los folios de ubicación cuando sea necesario vincularlos.

3.1.7.5 VERAPAMILO 120 MG

Expediente : 36782
Radicado : 20211169887
Fecha : 24/08/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 120 mg de clorhidrato de verapamilo

Forma farmacéutica: tableta cubierta

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 soportes bibliográficos que sustenten que los resultados obtenidos de los parámetros farmacocinéticos para el activo Verapamilo se encuentran entre los rangos aceptables.
- Allegar datos primarios que evidencien las fechas de ejecución de análisis para la estabilidad de largo plazo.
- Allegar los certificados analíticos de los fabricantes de los estándares primarios e internos, utilizados para la metodología bioanalítica del estudio y la validación bioanalítica.
- Allegar las pruebas de laboratorio y/o exámenes aplicados a los participantes después del estudio según lo estipulado en el numeral 7.2.5 Monitoreo de la salud de los sujetos durante el estudio, del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar carta de aprobación del protocolo y del consentimiento informado por parte del comité de ética con todos los nombres y firmas de los participantes a la reunión.
- Indicar cómo se garantiza la imparcialidad del Comité de ética en Investigación de Axis Clinicals Latina S.A. de C.V., si el comité pertenece al mismo centro clínico o grupo empresarial que aprueba el protocolo y desarrolla el estudio.

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Se solicita aclarar el responsable de la etapa analítica debido a que en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” se registró un investigador diferente (Veeraballi Vishwanatha Reddy) a la hoja de vida allegada (Suresh Babu Nandikanti).
- Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que algunos 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, y en su caso en todos los parámetros se consigna un rango que supera las 50 hojas.

**3.1.7.6 CRISOM® 100 mg. TABLETAS RECUBIERTAS
CRISOM® 50 mg. TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20198914
Radicado : 20211166342
Fecha : 20/08/2021
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S
Fabricante : ALTEA FARMACÉUTICA S.A

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a sitagliptina 100 mg
- Cada tableta recubierta contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 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 el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para los productos en estudio (lotes E003 y 19-056) como para el de la referencia (lotes R018081 y N033124). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

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



2. Indicar y allegar soporte del tamaño de los lotes E003 y 19-056. Lo anterior, con el fin de evaluar lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
3. Aclarar y justificar con soportes por qué la prueba de solubilidad se realizó con una concentración de 300 mg, teniendo en cuenta que el numeral 10.1.1.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, establece que se debe realizar con la dosis más alta de la formulación y a que la dosificación recomendada es de 100 mg una vez al día.
4. Allegar los soportes cromatográficos (20%) de los perfiles de disolución (lotes E003, 19-056; R018081 y N033124).
5. Allegar los soportes cromatográficos (20%) de la validación de la metodología analítica para la cuantificación de los perfiles de disolución.
6. Allegar los soportes cromatográficos (20%) de la validación de la metodología analítica para la cuantificación de la prueba de solubilidad.
7. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. Lo anterior, para que repose en el expediente.

3.1.7.7 SEROKIN (QUETIAPINA) 400 MG DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20175526
Radicado : 20201008020 / 20211117332 / 20221166467
Fecha : 17/06/2021
Interesado : XINETIX PHARMA S.A.S
Fabricante : MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación extendida contiene 400 mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación extendida

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003689 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No.15 de 2020 numeral 3.1.7.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la

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

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



comisión revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* dosis única de quetiapina fumarato 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta de liberación extendida contiene quetiapina fumarato equivalente a 200 mg de quetiapina) elaboradas por Macleods pharmaceuticals Ltd, India en comparación con Seroquel XR® (quetiapina fumarato) 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta contiene 230 mg de quetiapina fumarato equivalente a 200 mg de quetiapina) elaboradas por AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA en voluntarios adultos sanos bajo condiciones de ayuno y el estudio de biodisponibilidad en dosis única de quetiapina fumarato 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta de liberación extendida contiene quetiapina fumarato equivalente a quetiapina 200 mg) elaboradas por Macleods Pharmaceuticals Ltd. India en comparación con Seroquel XR® (quetiapina fumarato) 200 mg tabletas de liberación extendida (cada tableta contiene 230 mg de quetiapina fumarato equivalente a 200 mg de quetiapina) elaborado por AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA en sujetos adultos sanos bajo condiciones postprandiales.

Adicionalmente, la Sala recomienda aceptar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para Serokin 150 mg (Quetiapina 150 mg tableta de liberación extendida) y Serokin 300 mg (Quetiapina 300 mg tableta de liberación extendida) fabricados por *Macleods pharmaceuticals Ltd*, India. La Sala no recomienda aceptar a Serokin 400 mg (Quetiapina 400 mg tableta de liberación extendida), dado que no allegan los perfiles de disolución comparativos para bioexención por proporcionalidad de dosis.

3.1.7.8 TENORMIN® 100 mg TABLETAS

Expediente : 38502
Radicado : 20211199468
Fecha : 30/09/2021
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS CO LTD

Composición:
Cada tableta contiene 100 mg de Atenolol

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.

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda 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 validación de la metodología analítica completa** (todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, 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 Informe del estudio *in vitro*** incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados) procedimiento del cálculo de concentración y datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo para cada producto (*fabricante propuesto AstraZeneca Pharmaceuticals Co Ltd con domicilio en No.2 Huangshan Road, Wuxi, 214028, China y el actual AstraZeneca S.A. de C. V., con domicilio en la Super Avenida Lomas Verdes Número 67, Colonia Lomas Verdes-Naucalpan de Juárez, Estado de México-México*). Recuerde que los perfiles de disolución deben realizarse en los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la resolución 1124 de 2016 y allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos en los pH:1,2-4,5-6,8.
- **Allegar el certificado de análisis de los lotes evaluados** (*para el producto test lotes: 60021947, 60021958, 60021959 y producto de referencia lotes: 72348, 71811, 72159*) incluyendo la prueba de potencia, fecha de fabricación, fecha de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
- **Allegue de forma tabulada y precisa las modificaciones realizadas al producto**, evidenciándose la transferencia y el impacto de la sumatoria de las variaciones frente al producto, de un sitio al otro (procesos, equipos y puntos críticos) tenga en cuenta la guía de modificaciones de la OMS numeral 10.5 Resolución 1124 de 2016.
- **Indicar en que países es comercializado el producto Tenormin 100 mg del fabricante propuesto AstraZeneca Pharmaceuticals Co Ltd con domicilio en No.2 Huangshan Road, Wuxi, 214028, China**

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

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



Se le aclara al interesado que, los aspectos atinentes a la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología incluida en su solicitud, serán evaluados por el Grupo de Registro Sanitarios. Lo anterior teniendo en cuenta las recomendaciones en cambios en el proceso de manufactura por parte de la OMS en el Anexo 3 *WHO guidelines on variations to a prequalified product*.

3.1.7.9 LAMOTRIGINA TABLETAS 50 mg

Expediente : 20001516
Radicado : 20211232228
Fecha : 03/11/2021
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A
Fabricante : FARMATECH S.A

Composición:
Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tabletas dispersables

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 el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio 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 del estudio.**
- **Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)**
- **Allegar el protocolo mencionado como: “*Lamotrigina tabletas dispersables de 50 mg/A547-19, versión 1 con fecha de 16-12-2019*” aprobado por parte del comité de ética certificado.**

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



- **Aclarar cómo se garantiza la imparcialidad del comité de ética en investigación de Ipharma S.A. si el comité pertenece al mismo centro o grupo empresarial que aprueba el protocolo y desarrolla el estudio.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.**

3.1.7.10 LAMOTRIGINA TABLETAS 100 mg

Expediente : 20001515
Radicado : 20211239288
Fecha : 11/11/2021
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A
Fabricante : FARMATECH S.A

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tabletas dispersables

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 el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio 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 del estudio.**
- **Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)**
- **Allegar el protocolo mencionado como: “*Lamotrigina tabletas dispersables de 100 mg/A548-19, versión 1 con fecha de 16-12-2019*” aprobado por parte del comité de ética certificado**

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- **Aclarar cómo se garantiza la imparcialidad del comité de ética en investigación de Ipharma S.A. si el comité pertenece al mismo centro o grupo empresarial que aprueba el protocolo y desarrolla el estudio.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.**
- **Corregir el Formato de Presentación y Evaluación de Estudios de Biodisponibilidad (Bd) y Bioequivalencia (BE) (código ASS-RSA-FM079) referenciando la concentración correcta en la solicitud del formato.**

3.1.7.11 LEVETIRACETAM 1000 MG TABLETA

Expediente : 20188484
Radicado : 20201165386 / 20211158125
Fecha : 09/08/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

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 20 de 2020 SEM numeral 3.1.7.42, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.42., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Levetiracetam 1000 mg tableta fabricado por Cadila Healthcare Limited, India frente al producto de referencia Keppra® tableta de 1000 mg fabricado por UCB Pharma S.A.

Adicionalmente, se recomienda Negar el estudio *in vitro* presentado para la bioexención por proporcionalidad de dosis para Levetiracetam 500 mg tableta fabricado por Cadila Healthcare Limited, India, dado que el interesado no allegó la validación de la metodología analítica completa incluyendo los parámetros de:

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

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



Estabilidad de la solución muestra, solución estandar y efecto del filtro, adicionalmente las fechas de realización para la validación de la metodología analítica allegada **NO** es previa a la realización de los perfiles de disolución.

3.1.7.12 DUTAZ DUO®

Expediente : 20188809
Radicado : 20201169174 / 20211141165 / 20211288091 / 20221012325
Fecha : 19/07/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : Sag Manufacturing S.L.U.

Composición:

Cada capsula dura contiene dutasteride 0.5 mg + tamsulosina 0.4 mg

Forma farmacéutica: cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021015170 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEM numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta 08 de 2021 numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia en ayuno y postprandial para el producto tamsulosina clorhidrato 0.4 mg y dutasterida 0,5 mg con forma farmacéutica cápsula dura que contiene en su interior pellets de liberación modificada de tamsulosina clorhidrato 0.4 mg y una cápsula de gelatina blanda con dutasterida 0,5 mg. Fabricado por SAG Manufacturing S.L.U. Madrid España. (Cabe señalar que los fabricantes de los principios activos son Dutasteride MSN Private Lab Ltd y Tamsulosina Sun Pharmaceuticals).

Adicional la Sala Especializada aclara el concepto del Acta 08 de 2021 numeral 3.1.7.14 frente a la forma farmacéutica para los productos que contiene tamsulosina clorhidrato 0.4 mg y dutasterida 0,5 mg siendo como se describe aquí: Cápsula dura que contiene en su interior pellets de liberación modificada de tamsulosina clorhidrato 0.4 mg y una cápsula de gelatina blanda con dutasterida 0,5 mg. Se reitera la norma farmacológica 9.2.0.0.N30. Adicional se considera que se debe retirar de las normas farmacológicas la Dutasterida 500 µg + Tamsulosina Clorhidrato 400 µg Cápsula dura.

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

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



3.1.7.13 SORAFENIB 200 MG TABLETAS

Expediente : 20206816
Radicado : 20211141594
Fecha : 27/07/2021
Interesado : GENBIE S.A.S
Fabricante : PHARMACARE PREMIUM LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sorafenib tosilato equivalente a 200 mg de sorafenib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

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. Dado que el interesado informa en el formato de presentación de información que el producto presenta diversos polimorfos, debe aclarar las características del ingrediente activo (caracterización de la forma polimórfica) empleado en la formulación y justificar que la forma polimórfica no tiene afectación en la solubilidad y por tanto en el comportamiento farmacocinético del producto.
2. Aclarar el tamaño del Lote industrial del producto test empleado en el estudio *in vivo*. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que 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. Aclarar si el producto de estudio se encuentra autorizado por la Agencia de Medicamentos de Malta. El CPP allegado en los folios 32 – 46 establece que el producto no está puesto en el mercado de este país. De estar aprobado el producto por esta Agencia, allegar CPP actualizado.
4. Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016.

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

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



5. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: 19-VIN-0245.
6. Allegar información respecto a la composición de las comidas y el contenido calórico de las mismas conforme se establece en el numeral 7.4.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
7. Justificar el resultado del parámetro farmacocinético de Tmax obtenido en el estudio, dado que los resultados para el producto test y referencia fueron de 4 horas y en la literatura se indica que es de aproximadamente 3 horas.
8. Aclarar si los resultados allegados para el parámetro *carry-over* en la validación bioanalítica corresponden a una inyección de muestra blanco después de una muestra de alta concentración o estándar de calibración en el límite de cuantificación más alto de acuerdo con lo recomendado en guías internacionales de validación analítica.
9. Justificar los resultados obtenidos para el parámetro de integridad de la dilución de la validación bioanalítica conforme a los criterios establecidos.
10. Allegar datos de estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/automuestreador a la temperatura del inyector o automuestreador. Lo anterior conforme a guías internacionales de validación.

**3.1.7.14 RIVAROXABAN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS
RIVAROXABAN 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20204324
Radicado : 20211113150 / 20211137001 / 20211247612
Fecha : 23/11/2021
Interesado : CLÍNICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : AIZANT DRUG RESEARCH SOLUTIONS PRIVATE LTD.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban
- 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

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

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



- Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación del método bioanalítico del rivaroxaban.
- Allegar la póliza de aseguramiento de los participantes en los estudios de 20 mg, 15 mg y 10 mg de rivaroxaban.
- *Para el estudio in vivo de concentración 20 mg (en alimentación):* Aclarar si los resultados de los exámenes de serología y uroanálisis corresponden a rivaroxaban 20 mg ya que según el formato allegado (folios 656-673) corresponden a estudio de dimetil fumarato 240 mg cápsulas gastrorresistentes.
- Allegar certificado de análisis del estándar primario utilizado en la adenda IV de la validación del método bioanalítico de Rivaroxaban (BL-MVR-164/A04).
- Allegar de forma tabulada y comparativa los cambios realizados en las adendas presentadas en la validación del método bioanalítico de Rivaroxaban.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad.
- Allegar cada uno de los parámetros de la validación para los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8, con sus respectivos resultados y reportes.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación analítica a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad.
- Allegar los parámetros de linealidad, efecto del filtro y robustez de la concentración de 20 mg a pH de control de calidad.
- Aclarar el por qué en el parámetro de estabilidad en el estudio *in vitro*, se trabajó con 0.2% Laurilsulfato+ buffer fosfato 4.5 (para la concentración de 10 mg) y 0.4% Laurilsulfato + buffer fosfato 4.5 (para la concentración de 15 mg) y no con buffer acetato 4.5, que fue el usado para los demás parámetros.
- Allegar certificado de análisis del lote BXJ5VG1, Xarelto 15 mg y de los productos test utilizados en el estudio *in vitro*. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- Dar cumplimiento al ítem “10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos” de la Resolución 1124 de 2016.
- Indicar en que países se importa el producto Rivaroxaban de Aizant Drug Research Solutions Private Ltd.
- Allegar declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro. (Numeral 7.8. Informe de resultados, Resolución 1124 de 2016).
- Para estudio *in vitro* de la sonda nasogástrica, allegue la prueba de tamaño de partícula.

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

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



- Aclarar por qué en el estudio *in vitro* de la sonda nasogástrica se hizo a tiempo 0 y tiempo 15 minutos, teniendo en cuenta que la guía para el producto específico establece el tiempo 0 y 4 horas.
- Allege el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que 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, y en su caso en todos los parámetros se consigna un rango que supera las 50 hojas.

3.1.7.15 METGLUK TABLETAS RECUBIERTAS X 850 MG

Expediente : 19993386
Radicado : 20181166006 / 20191074894
Fecha : 23/04/2019
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

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 No. 33 de 2018 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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el estudio de bioequivalencia por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 33 de 2018 SEM numeral 3.1.7.11. Lo anterior por cuanto:

No presentó estudio de bioequivalencia *in vivo* con la dosis más alta comercializada en Colombia 1000 mg para metformina tableta, ni allega estudio *in vivo* para la concentración del producto de 850 mg que corresponde a este trámite. (Resolución 1124 de 2016 numerales 7.4.1 y 7.4.1.1.).

Los argumentos del factor farmacocinético allegados para no presentar el estudio *in vivo* para el producto metformina 850 mg, no corresponden a la evidencia científica de seguridad que ha demostrado ser necesario realizarlo con la dosis más alta y no

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



como presenta en los argumentos el interesado de presentar un estudio *in vivo* con un producto de concentración menor 500 mg.

No puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica por cuanto el principio activo es clase 3 y no da cumplimiento al requisito de que todos los excipientes en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto referencia (Resolución 1124 de 2016 numeral 10.2).

No se aceptan las pruebas para la caracterización del estándar presentado, dado que no cumple con todas las pruebas requeridas para dicha clasificación, entre ellos rango de valoración y pérdida por secado; allegan señales de otro lote GC17002303 que no corresponde al presentado inicialmente (lote 4110322); no es procedente utilizar como estándar una materia prima (granulado al 95%).

No dio cumplimiento a todos los criterios para la evaluación de los estudios presentados entre ellos, el estándar utilizado para el desarrollo analítico de bioequivalencia.

3.1.7.16 ETERSA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20072872
Radicado : 20191044718 / 20191168524
Fecha : 30/08/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 103.69 mg de Dasatinib Monohidrato, equivalente a Dasatinib base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008780 emitido mediante Acta 16 de 2019, numeral 3.1.7.30, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto Etersa 100 mg tabletas (dasatinib 100 mg) debido a

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

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



que no se dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta 16 de 2019, numeral 3.1.7.30.

Lo anterior, debido a que no dio cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016, en cuanto a que el tamaño del lote utilizado en el estudio de bioequivalencia es menor al 10% del tamaño del lote industrial y menor a 100.000 unidades (tamaño del lote 650 unidades).

Adicionalmente, no realizó la prueba de estabilidad a largo plazo desde el tiempo que fueron obtenidas las muestras de los voluntarios hasta la cuantificación de las mismas (43 días). No justificó técnicamente por qué se realizó en la matriz suero, toda vez que lo recomendado es en la matriz plasma.

3.1.7.17 ERLOTINIB CLORHIDRATO

Expediente :20168010
Radicado :20191156299 / 20211006781 / 20211027258
Fecha :17/02/2021
Interesado :AL PHARMA S.A.
Fabricante :SHILPA MEDICARE LIMITED

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014254 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.26, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta 02 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.26., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto Erlotinib 150 mg tabletas fabricado por Shilpa Medicare Limited con domicilio en Plot No. S-20 to S-26, Pharma SEZ, TSIIIC, Green Industrial Park, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahabubnagar District, Telangana State –509301, India; frente al producto de referencia Tarceba® (Erlotinib) 150 mg tabletas recubiertas, fabricado por Roche Pharma A.G, Alemania.

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



3.1.7.18 ANASTROZOL 1 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20039756
Radicado : 2017012801 / 20201135526 / 20211112933
Fecha : 10/06/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Salutas Pharma GMBH

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1 mg de anastrozol

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. 2021016858 de 7 de mayo de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, acepta los argumentos del interesado en el recurso de reposición en cuanto a la justificación sobre el efecto matriz, prueba de contaminación por arrastre, además de la evidencia cromatográfica de la validación, certificado del centro, y que el proceso de fabricación se encuentra inalterado. De acuerdo con lo anterior esta Sala recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Anastrozol 1 mg tableta recubierta, fabricado por Salutas Pharma GMBH de Alemania, comparado frente al producto de referencia Arimidex® 1 mg Anastrozol tabletas recubiertas, fabricado por UCB Pharma S.A., de Bélgica.

3.1.7.19 PRAMIPEXOL 0.75 MG

Expediente : 20138054
Radicado : 2017180884 / 20191002738 / 20201117584 / 20211118565
Fecha : 18/06/2021
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.750 mg de Diclorhidrato de Pramipexol Monohidratado

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda 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 recurso de reposición a la Resolución No. 2020002460 de 23 de enero de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el recurso con radicado 20211118565 de 18/06/2021, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta 16 de 2019 numeral 3.1.7.21; por cuanto, no presentó la validación de los perfiles de disolución a pH: 1,2; 4,5 y 6,8. Adicionalmente, los resultados de los perfiles de disolución a pH 6,8, fueron realizados solo en 6 unidades, lo que no da cumplimiento con lo establecido en el numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016.

La negación también se fundamenta en lo siguiente:

Anexo con radicado 20201117584 del 06/07/2020:

- No presenta perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Pramipexol 0,75 mg tableta de liberación prolongada frente al biolote (pramipexol 0.35 mg tableta de liberación prologada) a pH 1.2 y 4.5. Por lo tanto, no da cumplimiento con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.3.
- Aunque presenta perfiles de disolución en HCl 0.1N y pH 4,5 realizados en 2020, éstos fueron comparados frente a los resultados de los perfiles realizados en una fecha diferente (Radicado 20191002738).
- Los perfiles de disolución a pH 6.8 realizados en el año 2013, fueron cuantificados con una metodología analítica que evidencia cambios en: (a) volumen de inyección (50 frente a 40 microlitros de inyección, (b) Dos sitios diferentes en el desarrollo del análisis de los perfiles desarrollados.

Finalmente, en el radicado 20191007456 del 17/01/2019 en el cual el usuario indica que reposa la validación, se evidencia que corresponde al expediente (20137606) de otro producto con un principio activo diferente al producto en estudio.

3.1.7.20 IMATINIB 400 MG

Expediente : 20206523

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

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20211138182
Fecha : 15/07/2021
Interesado : VEROS HEALTH S.A.S.
Fabricante : REMEDICA LIMITED

Composición:

Cada tableta recubierta contiene imatinib mesilato equivalente a imatinib 400 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta con película

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:

- **Allegar la estabilidad tanto de la solución stock, la solución de trabajo del analito y estándar interno, adicionalmente, la estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/automuestreador a la temperatura del inyector o automuestreador de la validación del método analítico (*Reporte No. 10ANE-1759V y Reporte No. 10ANE-1759V01*).**
- **Allegar del informe de validación donde se incluye, la evaluación del parámetro de especificidad/selectividad (*Reporte No. 10ANE-1759V y Reporte No. 10ANE-1759V01*).**
- **Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación del método analítico, dado que los allegados no son legibles.**
- **Indicar fecha de realización de la validación del método analítico (*Reporte No. 10ANE-1759V y Reporte No. 10ANE-1759V01*). Tenga en cuenta que la fecha de la validación debe ser previa a la de la realización del estudio.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro Bio Pharma Services Inc. en el cual se desarrolló el estudio 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 del estudio.**

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

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



- Se solicita indicar las fechas de inicio y finalización de cada una de las etapas del estudio (*etapa clínica, etapa analítica y etapa estadística*) dado que en el estudio se informa inicio del estudio y finalización de manera general.
- Allegar los certificados de análisis de lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test Lot No: 46913 como para el de referencia S0216. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
- Indicar el tamaño del lote del producto test utilizado en el estudio; adicional el tamaño y número del lote industrial. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la resolución 1124 de 2016.
- Explicar cómo se controló la función hepática de los voluntarios sanos que participaron en el estudio, conforme con lo recomendado en guías de referencia.
- Allegar diligenciado el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) código ASS-RSA-FM079”
- Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.

3.1.7.7 IMATINIB 100 MG

Expediente : 20206650
Radicado : 20211139499
Fecha : 16/07/2021
Interesado : VEROS HEALTH S.A.S.
Fabricante : REMEDICA LIMITED

Composición:

Cada tableta recubierta contiene imatinib mesilato equivalente a imatinib 100 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta con película

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda 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: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar validación de la metodología analítica (todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, 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 informe del estudio *in vitro* incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados) procedimiento del cálculo de concentración y datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo. Recuerde que los perfiles de disolución deben realizarse en los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la Resolución 1124 de 2016 y allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos en los pH:1,2-4,5-6,8.**
- **Aclarar y justificar el uso del medio de disolución buffer fosfato pH 4,5 en los perfiles de disolución comparativos, la Resolución 1124 de 2016 establece para los perfiles, un medio de disolución tampón de acetato pH 4,5**
- **Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Allegar diligenciado para el estudio *in vitro* el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) código ASS-RSA-FM079”**

3.1.7.22 RIVAROXABAN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20178124

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

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20201055767 / 20211154754
Fecha : 05/08/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008113 emitido mediante Acta 20 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.18, 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 20 de 2020, numeral 3.1.7.18, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Rivaroxabán 10 mg tabletas fabricado por Intas Pharmaceuticals Ltd, India frente al producto de la referencia Xarelto de Bayer.

3.1.7.23 LEVOSERT®2 20 µg/24 h SISTEMA DE LIBERACIÓN INTRAUTERINO

Expediente : 20209215
Radicado : 20211166913 / 20221133989
Fecha : 20/08/2021
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S
Fabricante : ODYSSEA PHARMA SPRL

Composición:
Cada dispositivo intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel micronizado y la tasa de liberación nominal es de 20 µg cada 24 horas.

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

Aclarar el tamaño del Lote industrial del producto test empleado en los estudios clínicos allegados. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que 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

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



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.

3.1.7.24 SUNITINIB 50 MG

Expediente : 20191716
Radicado : 20201203444 / 20211201386
Fecha : 01/10/2021
Interesado : VARIFARMA COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : COMBINO PHARM

Composición:

Cada capsula contiene sunitinib malato equivalente a sunitinib 50 mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009126 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.7.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Sunitinib malato 50 mg cápsulas fabricado por Combino Pharm de Malta frente al producto de la referencia Sutent® 50 mg cápsulas de Pfizer.

Se recuerda que en atención al numeral 7.3.1, de la Resolución 1124 de 2016, a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda, por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.

3.1.7.25 KETIAN XR® QUETIAPINA 200 MG TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20207536
Radicado : 20211149889 / 20221193463
Fecha : 29/08/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

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

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



Fabricante : PHARMATEN INTERNATIONAL S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene quetiapina 200 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006181 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.1.7.2, 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. 03 de 2022, numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos- SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno y postprandial del producto Ketian XR® quetiapina 200 mg tableta de liberación prolongada; aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno del producto Ketian XR® quetiapina 50 mg tableta de liberación prolongada y aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en estado estacionario en condiciones de ayuno del producto Ketian XR® quetiapina 400 mg tableta de liberación prolongada, fabricados por Pharmaten International S.A. con domicilio en Rodopi, 69300, Grecia; frente a los productos de referencia Seroquel XR® quetiapina tableta de liberación prolongada de AstraZeneca de 200 mg, 50 mg y 400 mg, respectivamente. Adicionalmente, se aprueba el estudio de bioexención para los productos quetiapina 50, 300 y 400 mg tabletas de liberación prolongada fabricados por Pharmaten International S.A. con domicilio en Rodopi, 69300, Grecia.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 IRINOTECAN, ELTROMBOPAG, EMPAGLIFLOZINA y SAPROPTERINA

Radicado : 20221177393

Fecha : 09/08/2022

Interesado : ELISA BELTRAN

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si los siguientes principios activos, en las formas farmacéuticas señaladas requieren la presentación de estudios de bioequivalencia, toda vez que los mismos no se encuentran incluidos dentro del listado ingredientes activos farmacéuticos del anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016:

Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda 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 recomienda la inclusión de los siguientes principios activos en el listado del anexo técnico 2 de Resolución 1124 de 2016, de acuerdo con la evaluación del nivel riesgo sanitario:

- **Eltrombopag:** Con medicamento de referencia REVOLADE de NOVARTIS BIOCENCIAS.
- **Empagliflozina:** Con medicamento de referencia JARDIANCE de Boehringer Ingelheim.
- **Sapropterina:** Con medicamento de referencia KUVAN de BIOMARIN.

Adicionalmente, la Sala informa que Irinotecan liposomal no se encuentra en normas farmacológicas, por tanto, se abstiene de recomendar su inclusión en listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 PRAMIPEXOL 1.5 mg TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20162329
Radicado : 20191079202
Intención : 2018001855
Fecha : 30/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S / GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene Pramipexol 1.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del Acta 10 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.20.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, complementa el concepto del del Acta 10 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.20. en el sentido de incluir el siguiente requerimiento adicional a lo requerido en dicha Acta:

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

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



Revisada la documentación allegada, se evidencia que deben allegar los soportes de bioequivalencia para el producto pramipexol 1.5 mg tableta de liberación prolongada comparada frente al biolote; lo anterior incluye: los perfiles de disolución comparativos de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016; además de los datos primarios a cada pH y de cada lote junto con su respectiva representación gráfica y soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución. Asimismo, allegar el tratamiento estadístico (promedio, máximos, mínimos, SD, %RSD), coeficiente de porcentaje de variación y valor de f_2 .

Por otro lado, se debe allegar la validación de la metodología analítica que incluya certificado de análisis de los estándares empleados, protocolo y soportes cromatográficos (mínimo 20%) a los diferentes pH establecidos para los perfiles de disolución.

Siendo las 16:00 del día 03 de febrero de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

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

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

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 Segunda parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co

