



COMISIÓN REVISORA  
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS  
ACTA No. 24  
SESIÓN ORDINARIA  
21 DE AGOSTO DE 2018

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
- 3. TEMAS A TRATAR

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

- Jorge Eliecer Olarte Caro
- Jesualdo Fuentes González
- Manuel José Martínez Orozco
- Mario Francisco Guerrero Pabón
- Jose Gilberto Orozco Díaz
- Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González





## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No Aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.7.1. LATOREN® 2,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20136242  
Radicado : 2017161301  
Fecha : 07/11/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozol.

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 evidencia que la información de la validación analítica se encuentra incompleta, por lo anterior el interesado debe allegar información respecto al efecto de arrastre, el efecto matriz e información sobre la estabilidad de las soluciones stock.

#### 3.1.7.2. AZATHIOPRINE

Expediente : 19966222  
Radicado : 2017188910  
Fecha : 22/12/2018  
Interesado : Al Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Azatioprina

Forma farmacéutica: Tabletas





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

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

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en test como para el de la referencia, con el fin de evaluar lo establecido en el numeral 7.3.2 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio, lo anterior para evaluar lo establecido en el Numeral 7.3.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar la información solicitada en el formato de presentación acerca del producto de referencia.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio tanto para la fase analítica como la fase clínica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **El periodo de lavado se considera insuficiente, de acuerdo a lo anterior se deben allegar las concentraciones plasmáticas de los voluntarios en el segundo periodo a tiempo cero.**
- **Los tiempos de muestreo abarcan un periodo muy corto, en general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-inf pueda ser determinado.**
- **De acuerdo a lo anterior se debe allegar información respecto al porcentaje de extrapolación de la AUC 0 – inf.**
- **Debe allegarse la información de los voluntarios en el tiempo de muestreo a las 12 horas.**
- **Debe allegarse la información completa de la validación analítica teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en el numeral 7.5 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.**
- **Se deben allegar los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de**





la resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.

### 3.1.7.3. COQUAN® 0.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19935777  
Radicado : 2017190597  
Fecha : 27/12/2017  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0.5mg de Clonazepam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro 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:

- Indicar en la fórmula cualicuantitativa del producto Clonazepam 0.5 mg la función de cada uno de los excipientes en la fórmula.
- Especificar uno a uno la preparación de los niveles de concentración de la curva de calibración para la validación de los perfiles de disolución para Clonazepam.
- Allegar el certificado de estándar primario con que se realizó la validación de los perfiles de disolución.
- Demostrar cómo se determinó la similitud de los perfiles de disolución comparativos mediante la ecuación que se establece en el numeral 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos, mostrando la aplicación de la misma en los datos obtenidos en la parte analítica.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del Radicado 2017182771 que corresponde al producto Coquan ® 2mg tabletas. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.





### 3.1.7.4. ANDRODEX 50 MG TABLETA

Expediente : 19981206  
Radicado : 2017186813  
Fecha : 20/12/2018  
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia para el producto de la referencia con el fin de continuar con el proceso de renovación de registro sanitario.

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

- Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto se comercializa en Bulgaria y Reino Unido, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- 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, en el momento de la realización del estudio, tanto para la etapa Clínica-Estadística (Accutest Research Laboratories (India) Private Limited) y para la etapa Analítica (Sitec Labs Pvt. Ltd).
- Considerando que el estudio fue realizado en 2010, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo, pues en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) dice 48 tabletas. Además indicar cuál es el





tamaño del lote industrial. Tenga en cuenta que 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.

- Allegar los ensayos de Límite de detección y límite de cuantificación en la validación bioanalítica de la determinación de R-Bicalutamida y S-Bicalutamida en plasma.
- Allegar nuevamente los cronogramas presentados para la validación bioanalítica de la determinación de R-Bicalutamida y S- Bicalutamida en plasma y del análisis de las muestras del estudio, pues los allegados no tienen la información primaria legible.
- Así mismo, incluir en el análisis estadístico todos los parámetros contemplados en la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.4.7. *Parámetros a ser evaluados.*

### 3.1.7.5. LEVETIRACETAM 1000MG

Expediente : 20137675  
Radicado : 2017176986  
Fecha : 04/12/2017  
Interesado : Aurobindo Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.5, en el sentido de indicar que el concepto es el siguiente:





- Allegar los perfiles de disolución comparativos con el producto a registrar Levetiracetam 1000 mg frente al producto de comparación Keppra 1000 mg. Es necesario evaluar el comportamiento de estos dos productos a las concentraciones de 1000 mg y a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 siguiendo lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia, esto para los productos a evaluar de 1000 mg de Levetiracetam. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- Allegar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%) de la validación de la metodología para la validación, tanto para el método como para el sistema.
- Allegar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%) de los resultados analíticos de los perfiles de disolución comparativos.
- Realizar el ensayo de la prueba de solubilidad y presentar los resultados, en los términos establecidos en el numeral 10.1.1.1. de la Resolución 1124 de 2016, con el producto a registrar.
- De la información allegada del Certificado del Centro donde se realizó la etapa analítica, no fue posible corroborar la pertinencia del documento allegado, pues los datos del estudio fueron transcritos por el Laboratorio solicitante, por lo cual se requiere que se alleguen los datos primarios del centro que desarrollo el estudio para verificar si el certificado allegado corresponde con el centro que realizó el estudio y así mismo verificar que cumple con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

**3.1.7.6. TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, LAMIVUDINA Y EFAVIRENZ TABLETAS RECUBIERTAS 300 mg/300mg/400mg**

Expediente : 20139380  
 Radicado : 2017192411  
 Fecha : 29/12/2017  
 Interesado : Aruna Asesores

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato, 300mg de Lamivudina y 400mg de Efavirenz





Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia de Tenofovir Disoproxil Fumarato, Lamivudina y Efavirenz tabletas recubiertas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y teniendo en cuenta que el producto Avonza (Tenofovir disoproxil fumarato/Lamivudina/Efavirenz) presentó información de Seguridad y Eficacia a través de una Evaluación farmacológica y es considerado de referencia, se recomienda continuar con el trámite de registro sanitario.

**3.1.7.7. MYFETIL**

Expediente : 20142957  
Radicado : 20181062324  
Fecha : 03/04/2018  
Interesado : Hb Human Bioscience S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo.

Forma Farmacéutica: Cápsulas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo de un estudio de biodisponibilidad oral comparativo, abierto, de dosis única, aleatorizado, de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, cruzamiento de dos vías, de Micofenolato mofetil 250 mg cápsulas de Strides Arcolab Ltd., Bangalore, India con el de 'CellCept'® cápsulas de Roche Labs, EE. UU. Que contienen Micofenolato mofetil 250 mg en sujetos humanos sanos y adultos en ayunas. Y un estudio aleatorizado, abierto, de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, dosis única, cruzado, de bioequivalencia de cápsulas de 250 mg de micofenolato mofetilo de Strides Arcolab Ltd., India, y cápsulas CellCept® que contienen 250 mg de micofenolato mofetilo de Roche Laboratories, NJ, EE. UU., en sujetos sanos, humanos y adultos, en condiciones de alimentación.

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

- **Allegar en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079 (estudio ayuno y post prandial), la potencia del producto test y referencia, ya**







que presentan intervalos en estos valores. Allegar también dentro de cada formato la información correspondiente al estudio presentado, pues se evidencia por ejemplo que para el estudio en ayunas se menciona en el objetivo el estudio postprandial y para el estudio postprandial se menciona en la justificación el estudio en ayuno.

- Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó cada estudio (ayuno-postprandial) (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- Presentar una tabla condensada de resultados con los parámetros farmacocinéticos obtenidos de los estudios en ayunas y postprandial.
- Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló el estudio (etapa clínica y analítica) se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, en el momento de realizar los estudios.
- Allegar un documento que evidencie la prueba de potencia tanto para el producto test como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5% (resolución 1124 numeral 7.3.2).
- Aclarar el número de voluntarios que participaron en los estudios por cuanto se presenta la siguiente inconsistencia: En el folio 7257 se indican 116 voluntarios; en el folio 7165 se indica que se hará con dos grupos de 61 voluntarios y en el folio 7278, en la tabla No. 02 presentan 120 voluntarios, pero el N referido es 116.
- Allegar el CPP del producto Micofenolato de Mofetilo de 250mg, pues el presentado en el folio 7081 del archivo resumen, corresponde al producto de 500mg.
- El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco del producto con que se realizó el estudio (año 2007) hasta la fecha. Además presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para el registro.
- Aclarar por qué presentan diferente investigador principal para el estudio en ayunas y el estudio post prandial.





- **Aclarar por qué la validación de la técnica analítica presenta fecha (octubre 2007) posterior a la fecha del análisis de las muestras del estudio (marzo y julio 2007). Tenga en cuenta que la resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.5 establece “El análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado”.**

### 3.1.7.8. PREGABALINA 300mg

Expediente : 20144606  
 Radicado : 20181087957  
 Fecha : 04/05/2018  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada Tableta contiene 300mg de Pregabalina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia cruzado, aleatorizado, abierto de 2 vías para comparar las propiedades farmacocinéticas de Pregabalina 300 mg cápsula de gelatina dura (prueba) y Lyrica 300 mg cápsula de gelatina dura (referencia) administrada como dosis oral única en sujetos sanos en ayunas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Pregabalina 300mg cápsula de gelatina dura fabricado por Sandoz – Turquía, frente al producto de la referencia Lyrica de Pfizer.

### 3.1.7.9. IMATINIB

Expediente : 20145568  
 Radicado : 20181102734  
 Fecha : 24/05/2018  
 Interesado : European Pharma Solution SAS





Composición:

Cada capsula dura contiene 100mg de Imatinib

Cada capsula dura contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Capsula Dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia para el medicamento Imatinib 400 y 100mg capsulas duras; con fines de Registro sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que si el interesado desea aplicar a bioexención por proporcionalidad de dosis, debe allegar los perfiles de disolución comparativos de la concentración de 100mg con el biolote no con el producto de referencia, para ello debe calcular f2 en los casos que corresponda y allegar la validación analítica respectiva.

### 3.1.7.10. ANXIETY 300 MG

Expediente : 20117085

Radicado : 2016142741 / 20181103699

Fecha : 25/05/2018

Interesado : Mylan Laboratories Ltd

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 300mg Pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005811 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos in vivo para la concentración de pregabalina 300mg y perfiles de disolución comparativos para la concentración de pregabalina 150mg y pregabalina 75mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No.08 de 2018, numeral 3.1.7.11, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Pregabalina x 300 mg tabletas recubiertas fabricado por Mylan Laboratories Limited frente al producto de la referencia Lyrica fabricado por Pfizer Limited.





Así como los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones de Pregabalina x 150 mg y Pregabalina x 75 mg.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO  
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ  
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO  
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO  
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ  
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ  
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEMNIMB

